



TESIS DOCTORAL

UTILIDAD DE LA APLICACION DE LIDOCAINA COMO ANESTESIA TOPICA FARÍNGEA EN ESOFAGO-GASTRO- DUODENOSCOPIAS REALIZADAS BAJO SEDACION CON PROPOFOL

Doctorando

Felipe de la Morena López

Directores

Profesor Honorario Dr. Cecilio Santander Vaquero

Catedrático Prof. Dr. Ricardo Moreno Otero

Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina

Madrid, 2012

DOCTORANDO

FELIPE DE LA MORENA LÓPEZ

Licenciado en Medicina

Sección de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Infanta Cristina

Correo electrónico: felipe_de_la_morena@hotmail.com

DIRECTORES

CECILIO SANTANDER VAQUERO

Profesor Honorario. Universidad Autónoma de Madrid

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de la Princesa

Correo electrónico: ceciliosantander@hotmail.com

RICARDO MORENO OTERO

Catedrático de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid

Jefe de Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de la Princesa

Correo electrónico: rmoreno.hlpr@salud.madrid.org

Título de la tesis

Utilidad de la aplicación de lidocaína como anestesia tópica faríngea en esófago-gastro-duodenoscopias realizadas bajo sedación con propofol

DOCTORANDO

Felipe de la Morena López

LUGAR DE PRESENTACIÓN

Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid

LUGAR DE INVESTIGACIÓN

Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla. Madrid

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

DIRECTORES

Prof. Dr. Cecilio Santander Vaquero

Prof. Dr. Ricardo Moreno Otero

TRIBUNAL

Presidente

Prof. Dr. Amaro García Díez

Secretaria

Prof. Dra. Luisa García Buey

Vocales

Prof. Dr. Antonio Ruiz de León

Prof. Dr. Gregorio Castellanos Tortajada

Prof. Dr. Mariano Gómez Rubio

Suplentes

Prof. Dra. Elvira Poves Martínez

Prof. Dra. Constanza Ciriza de los Ríos

TÍTULO AL QUE OPTA

Doctor en Medicina

*A mi padre por enseñarme
día a día con su ejemplo lo
que significa el trabajo y el
esfuerzo*

AGRADECIMIENTOS:

Quiero agradecer la realización de esta tesis doctoral en primer lugar al personal de enfermería de la Unidad de Endoscopias del Hospital Universitario Infanta Cristina por su desinteresada participación y su eterna paciencia conmigo, de su trabajo y esfuerzo también se extraen las importantes conclusiones de esta tesis. A las Dras. María Codesido y Beatriz de Cuenca, mi Directora Gerente y Jefe de Sección respectivamente, por el apoyo institucional prestado al desarrollo de este trabajo.

También quiero agradecer la colaboración en el análisis de los datos a la Unidad de Apoyo Metodológico del Hospital Universitario de la Princesa, gracias a ellos que han puesto cabeza y organización a mi desorganizado cerebro y han dado coherencia y estructura a los datos recogidos con tanto esfuerzo y trabajo. Especial agradecimiento requieren los directores de esta tesis D. Ricardo Moreno Otero, Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de la Princesa; y D. Cecilio Santander Vaquero, Profesor Honorario del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Facultativo Especialista en Aparato Digestivo del Hospital Universitario de la Princesa, por su dedicación y enseñanza.

Por último, y de forma más especial, a mi mujer María José, mi fiel compañera durante todo este tiempo, la vela que ha empujado a este barco desde hace ya muchos años y que siempre me ha alentado a seguir hacia adelante y ser mejor día y día, si ella, sin su cariño y apoyo esta tesis no hubiera sido posible.

PRELIMINARES

ÍNDICE GENERAL

	Pág
RESUMEN	XVI
LISTA DE SIMBOLOS Y ABREVIATURAS	XIX
I. Introducción	1
II. Evidencia previa	3
Ila. Generalidades	3
Ilb. Niveles de sedación y monitorización en endoscopia.....	6
Ilc. Valoración del paciente. Estratificación de factores de riesgo en sedación para endoscopia digestiva	14
Ild. Fármacos de uso habitual en la sedación en endoscopia digestiva: a propósito del propofol.....	17
-Benzodiacepinas	18
-Opiáceos	22
-Propofol	29
-Lidocaína	43
-Otros agentes	52
Ile. Complicaciones de la sedación en endoscopia digestiva. Prevención y tratamiento.....	56
-Complicaciones respiratorias	57
-Reacciones alérgicas	65
-Complicaciones cardiovasculares	69
Ilf. Cuidados postsedación en endoscopia. Criterios de alta	73
Ilg. Recuerdo anatómico de la faringe	76
-Configuración externa	78
-Configuración interna	80
-Músculos faríngeos	87
-Músculos del velo del paladar	90
-Inervación y vascularización de la faringe y del velo palatino	92
IIh. Endoscopia digestiva alta. Indicaciones, contraindicaciones y complicaciones	94
III. Objetivos	101
IV. Material y métodos	102
IVa. Pacientes	102
IVb. Diseño del estudio.....	102
IVc. Protocolo de sedación y anestesia.....	104

IVd. Registro de datos	108
IVe. Análisis estadístico	109
IVf. Seguridad (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios).....	110
V. Consideraciones ético-legales	115
Va. Aspectos metodológicos	118
Vb. Principios éticos	119
VI. Resultados	125
Vla. Características de los pacientes	125
Vlb. Dosis de propofol (objetivo primario)	128
Vlc. Complicaciones y satisfacción del endoscopista/anestesista (objetivos secundarios).....	133
VII. Discusión.....	138
VIII. Conclusiones	150
ANEXO A. RECOMENDACIONES AL ALTA TRAS ENDOSCOPIA BAJO SEDACION.....	153
ANEXO B. INFORMACION Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE DEL ESTUDIO SOBRE LIDOCAINA TOPICA Y EGD	154
ANEXO C. AUTORIZACION DE LA AEMPS, CEIC, INIBSA Y COMITE DE INVESTIGACION HIC.....	158
ANEXO D. HOJA DE REGISTRO.....	162
ANEXO E. DICCIONARIO DE VARIABLES	163
LISTA DE TABLAS	166
LISTA DE FIGURAS	167
BIBLIOGRAFÍA.....	168

RESUMEN

La anestesia tópica faríngea ha demostrado una mejoría de la tolerancia y de la satisfacción por parte del paciente tanto en endoscopias no sedadas como bajo un régimen de sedación tradicional. Este efecto no ha sido demostrado con pautas de sedación con propofol.

El objetivo principal fue comparar las dosis totales e intraprocedimentales de propofol administradas a pacientes sedados con lidocaína tópica frente a placebo. Como objetivos secundarios se evaluaron las diferencias en relación a los efectos adversos y los índices de satisfacción de endoscopista y anestesista.

Se diseñó un ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, unicéntrico entre los meses de Enero a Mayo del 2012 (EUDRACT: 2011-005704-15, NCT01489891). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 50 mg de lidocaína (Xilonibsa 10%) o placebo tópico previo a la realización de una esófago-gastro-duodenoscopia bajo sedación con propofol.

Se registraron las constantes vitales y datos antropométricos del paciente, cantidad de propofol administrada, nivel de sedación alcanzado, tiempo de exploración y valoración subjetiva del endoscopista y anestesista.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos expuestos a lidocaína o placebo en relación a la dosis total de propofol (310.7 ± 139.2 mg/kg/min en el grupo lidocaína frente a 280.1 ± 87.7 mg/kg/min en el grupo placebo) ó dosis intraprocedimental (135.3 ± 151.7 mg/kg/min en el grupo lidocaína frente a 122.7 ± 96.5 mg/kg/min en el grupo placebo). La incidencia total de complicaciones resultó similar sin diferencias entre los grupos a estudio con una tasa de complicaciones del 32.2% [21.6-45%; IC95%] en el grupo

lidocaína y del 26.7% [17-39%; IC95%] en el placebo. Los índices de satisfacción del anestesista o endoscopista con placebo o lidocaína resultaron similares.

Como conclusión podemos afirmar que la anestesia tópica faríngea no reduce la dosis necesaria de propofol ni mejora la satisfacción del endoscopista o anestesista, si bien su uso no incrementa la incidencia o el tipo de efectos adversos.

DESCRIPTORES

Lidocaína, propofol, esófago-gastro-duodenoscopia, sedación

ABSTRACT

Topical pharyngeal anaesthesia has shown improved patient tolerance and satisfaction during both non-sedated and traditional sedated endoscopy. This effect has not been demonstrated propofol sedation protocols.

Our main purpose was to compare propofol doses administered to patients sedated with topical lidocaine as against placebo. The secondary purposes were the evaluation of differences in terms of adverse effects and the satisfaction index of the endoscopist and anaesthetist.

Double blind randomised prospective clinical trial held in one centre from January to May 2012 (EUDRACT: 2011-005704-15, NCT01489891). Patients were randomised to receive 50 mg of topical lidocaine or placebo prior to undergoing an esophagogastroduodenoscopy with propofol sedation.

The patients' vitals and anthropometric data were recorded, along with the amount of propofol administered, the sedation level reached, examination time and the subjective assessments of endoscopist and anaesthetist.

No significant differences were found between the groups treated with lidocaine or placebo in terms of total (310.7 ± 139.2 mg/kg/min group L and 280.1 ± 87.7 mg/kg/min group P) or intraprocedural propofol doses (135.3 ± 151.7 mg/kg/min group L and 122.7 ± 96.5 mg/kg/min group P). The total incidence of complications was similar, without differences between the study groups, with a complication rate of 32.2% [21.6-45%; CI95%] in the lidocaine group and 26.7% [17-39%; CI95%] in the placebo group. The satisfaction index of anaesthetist or endoscopist with placebo or lidocaine were similar.

In conclusion we can claim that topical pharyngeal anaesthesia neither reduces the necessary doses of propofol nor improves the endoscopist's or anaesthetist's satisfaction. However, its use does not increase the incidence or type of adverse effects.

DESCRIPTORS

Lidocaine, propofol, esofagogastroduodenoscopy, sedation

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **ACTH:** Hormona adrenocorticotropa
- **AEMPS:** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
- **AGA:** American Gastroenterology Association
- **ASA:** American Society Anaesthesiologists
- **ASGE:** American Society of Gastrointestinal Endoscopy
- **BIS:** Bispectral Index
- **BPC:** Normas de Buena Práctica Clínica
- **BZD:** Benzodiacepinas
- **C:** Celsius
- **CAPS:** Sedación Personalizada Asistida por Computador
- **cc:** Centímetros Cúbicos
- **CE:** Unión Europea
- **CEIC:** Comité de Ensayos e Investigación Clínica
- **cm:** Centímetros
- **Compliance:** Distensibilidad
- **CPRE:** Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
- **dif:** Diferencias
- **DS:** Desviación estándar
- **EC:** Ensayo Clínico
- **EGD:** Esófago-gastro-duodenoscopia
- **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- **FC:** Frecuencia Cardíaca
- **FDA:** Food and Drug Administration
- **GABA:** Ácido gamma-aminobutírico
- **Grupo L:** Grupo con lidocaína
- **Grupo P:** Grupo con Placebo
- **IC:** Intervalo de Confianza
- **IECA:** Inhibidores de Enzima Conversora de Angiotensina
- **IgE:** Inmunoglobulina E
- **IMC:** Índice de Masa Corporal
- **IQR:** Rango Intercuartílico
- **iv:** Intravenoso
- **kg:** Kilogramo
- **kg:** Kilogramos
- **L:** Litros
- **LOPD:** Ley Orgánica de Protección de Datos
- **lpm:** latidos por minuto
- **m:** Metros
- **mg:** Miligramos
- **min:** Minuto
- **ml:** Mililitros
- **mm:** Milímetros
- **mmHg:** Milímetros de Mercurio
- **MtHb:** Metahemoglobina
- **NADH:** Nicotinamida adenina dinucleótido
- **ns:** No significativo
- **OAA/S:** Nivel de profundidad de sedación anestésica observador-dependiente
- **OR:** Odds Ratio
- **ORL:** Otorrinolaringología
- **P:** Cociente de significación
- **PAADS:** Sistema de Puntuación para el Alta tras Cuidados Anestésicos
- **PaCO₂:** Presión arterial de dióxido de carbono
- **PCS:** Patient Controlled Sedation
- **PetCO₂:** Presión espirada de CO₂
- **pH:** Potencial de Hidrógeno
- **PIO:** Presión intraocular
- **pKa:** Logaritmo negativo de la constante de disociación ácida
- **RAG:** Reacción Adversa Grave
- **RAGI:** Reacciones Adversas Graves Inesperadas
- **RD:** Real Decreto
- **RR:** Riesgo Relativo
- **Pág:** Página
- **SatO₂:** Saturación parcial de oxígeno en sangre periférica
- **sg:** Segundos
- **SNC:** Sistema Nervioso Central
- **β:** Beta
- **t_{1/2}:** Semivida plasmática (parámetro farmacocinético)
- **TA:** Presión arterial
- **TCI:** Target Controlled Infusion
- **USA:** Estados Unidos de América
- **α:** Alfa
- **κ:** Kappa
- **μ:** Mu
- **μg/mcg:** microgramos
- **σ:** Delta
- **χ²:** Chi cuadrado

**TEXTO
PRINCIPAL**

I. INTRODUCCIÓN:

El número de procedimientos endoscópicos gastrointestinales realizados a nivel global en la última década muestra un aumento progresivo. La necesidad de sedación y analgesia durante estas exploraciones son factores relevantes en unas técnicas que promueven ocasionalmente dolor, y frecuentemente molestias y ansiedad a los pacientes que son sometidos a las mismas. De esta forma, y a pesar de que la esófago-gastro-duodenoscopia (EGD) y la colonoscopia puedan ser realizadas sin sedación ^{1, 2}, ambos procedimientos son mejor tolerados en términos de satisfacción del paciente y tendencia a repetir el procedimiento si son realizadas bajo esta modalidad ³.

Tradicionalmente la sedación ha sido realizada mediante el uso aislado o combinado de benzodiacepinas con opioides, sin embargo el propofol, un agente hipnótico de acción ultracorta y gran potencia, ha desplazado a los anteriores como agente de elección para la sedación en endoscopia digestiva ⁴⁻⁶. Su rapidez de inicio de acción, la reducción del periodo de recuperación, la mayor eficacia en términos de satisfacción del paciente en muchas exploraciones endoscópicas y la ausencia de una mayor tasa de efectos adversos respecto a los fármacos clásicos han conferido al propofol el fármaco “deseado” en los procedimientos endoscópicos ⁷. No obstante su uso no está exento de riesgo existiendo una relativa “estrecha ventana terapéutica” respecto a su rango de dosis óptimas para un determinado nivel de sedación ⁸, que junto a la inexistencia de antagonista le confieren un riesgo de sobredosificación evidente con importantes consecuencias cardiorrespiratorias ⁹.

Los estudios de la anestesia tópica faríngea en EGD no sedadas han demostrado un beneficio en pacientes seleccionados respecto a un aumento de la satisfacción percibida por el paciente ^{10, 11}. En pacientes sedados con la terapia tradicional, y según el metanálisis de Evans et al, la administración de dicha anestesia tópica facilita la exploración e incrementa la tolerancia de la misma ¹². Sin embargo este efecto beneficioso no ha sido suficientemente investigado con la asociación con propofol ¹³. El objetivo de éste estudio será establecer si existe un beneficio en términos de disminución de la dosis total y de los efectos adversos relacionados con la sedación moderada con propofol asociada a la aplicación de anestesia tópica faríngea en las EGD. Adicionalmente se valorará si el uso de la lidocaína tópica presenta un impacto en la calidad percibida de la exploración por el endoscopista/anestesista y en una variación en la incidencia de efectos adversos.

II. EVIDENCIA PREVIA:

Ila. Generalidades:

La sedación puede definirse como todo estado de depresión del nivel de consciencia inducido por fármacos. El propósito de la sedación y analgesia es la disminución del estado de ansiedad y discomfort, mejorando secundariamente la calidad del procedimiento e induciendo una disminución del recuerdo de dicha experiencia al paciente. El conocimiento de los perfiles farmacológicos de los sedantes empleados es fundamental para ofrecer una sedación óptima para el nivel de consciencia que queremos inducir disminuyendo la posibilidad de efectos adversos derivados de la sedación ¹⁴.

La demanda de sedación en endoscopia digestiva depende de varios factores siendo el origen geográfico un punto importante. Así estudios poblacionales indican una proporción importante de pacientes que reciben EGD sin sedación en Asia, Europa y Canadá siendo esta práctica muy infrecuente en Australia y Estados Unidos donde hasta el 98% de las EGD se efectúa bajo sedación ^{15, 16}. Existen evidencias para confirmar como esta baja prevalencia viene derivada más por las preferencias del paciente que por la del médico petionario ¹⁷. Algunos pacientes seleccionados pueden ser mejores candidatos a la realización de endoscopias sin sedación, factores como la edad avanzada, varones, ausencia de personalidad ansiosa o dolor abdominal son buenos predictores a recibir pequeñas cantidades o incluso no recibir medicación sedante¹⁸. A pesar de ello no es posible hoy día predecir con la evidencia científica actual la necesidad o no de sedación para un paciente concreto. Podemos decir que en procedimientos invasivos como la

colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y la ultrasonografía endoscópica por su duración y características es aconsejable el uso rutinario de sedación. Sin embargo para técnicas como la EGD y la colonoscopia la decisión ha de ser individualizada en base a consideraciones socio-económicas, legislativas y de la personalidad del paciente ¹⁹. Los factores culturales, resultado de un estudio observacional turco, fueron los de mayor peso mostrando como, en manos expertas, la colonoscopia era realizada de forma exitosa hasta en el 88% de los pacientes sin sedación, logrando que hasta el 80% de los pacientes se declararan favorables a realizar dicho procedimiento sin sedación nuevamente ²⁰.

La sedación es un factor clave en la mejora de la eficiencia de las unidades de endoscopia digestiva. Así una correcta sedación influye sobre un menor tiempo requerido para completar una exploración pero requiere la estancia del paciente en un área de recuperación específica tras el procedimiento y le “inhabilita” para el desarrollo de sus funciones laborales durante un periodo de tiempo variable. Cualquier factor que, sin alterar el primer condicionante, acortará el tiempo de recuperación, potencialmente reduciría costes indirectos y permitiría una mejor eficiencia por unidad de trabajo de la unidad de endoscopias ²¹. Un análisis formal de coste-efectividad es necesario para el establecimiento de diferencias entre la sedación o no en endoscopia digestiva, en relación a factores como la aceptación por los pacientes, las tasas de exploraciones completas en ambas modalidades y los índices de precisión diagnóstica alcanzada ^{22, 23}.

El empleo de avances técnicos como la endoscopia nasal con endoscopios ultrafinos (3,1-4 mm) puede mejorar la tolerancia a estos procedimientos sin sedación únicamente empleando anestesia tópica ORL,

ofreciendo resultados en términos de satisfacción y rentabilidad endoscópica superponibles a los métodos endoscópicos clásicos con un menor número de complicaciones ^{24, 25}. A este respecto se han diseñado en la última década cápsulas de videoendoscopia que permiten la correcta valoración de alteraciones gastroesofágicas con buena correlación con los métodos tradicionales en términos endoscópicos ²⁶. Sistemas de distracción audiovisual en las colonoscopias están siendo evaluados como medida adyuvante a la sedación clásica para el control del dolor y la ansiedad. Lee et al aleatorizaron 165 pacientes que iban a ser sometidos a colonoscopia en tres grupos recibiendo sedación con propofol mediante métodos de *patient-controlled-sedation* (PCS). Al primero se le combinó la PCS con distracciones visuales, al segundo con distracción audiovisual aislada y en el tercero no se añadió ningún método. Como resultado el grupo dos requirió una dosis significativamente menor de propofol que los grupos 1 y 3 (0,81 mg/kg, 1,17 mg/kg y 1,18 mg/kg respectivamente) ²⁷. El empleo de infusión de CO₂ en lugar de aire es un factor que se ha reconocido como protector en relación al dolor tras colonoscopia y CPRE, sin embargo su relación con una menor demanda de propofol no ha sido establecida ²⁸. Otras alternativas como la hipnosis o la acupuntura han de ser reevaluadas antes de establecer su utilidad real ^{29, 30}.

El nivel de satisfacción por parte del paciente sometido a endoscopia digestiva demuestra resultados muy heterogéneos en función de los estudios consultados. Los principales con los relacionados con los efectos sedantes y amnésicos del tipo de medicación administrada, y de la ausencia de una escala validada entre los distintos estudios para la determinación de una endoscopia “bien tolerada”. Como ejemplo de la primera situación en el estudio de Lachter

et al 19 de los 150 pacientes fueron excluidos ya que su respuesta al ítem sobre tolerancia fue respondido con un “no lo recuerdo”. Los autores sugieren como estos pacientes deberían haber sido considerados como “bien” tolerados aumentando la potencia concluyente de su estudio ³¹. Una forma propuesta de solventar este problema se ha propuesto mediante la valoración de la tolerancia del paciente a partir de la interpretación del personal asistente de la exploración. Esta inferencia es errónea ya que existe evidencia que la precisión por el endoscopista en cuanto a la valoración de la ansiedad de los pacientes antes, durante y posterior a la exploración es muy limitada ³². Los resultados a este respecto por Jones et al correlacionan los resultados en los test de ansiedad de los pacientes sometidos a endoscopias sedadas en relación a la estimación realizada por los médicos exploradores ³³. Los resultados sobre 94 pacientes sometidos a EGD o colonoscopias fueron un aumento de la ansiedad en relación a la proximidad temporal de la prueba, un aumento de los niveles de ansiedad con rasgos ansiosos de la personalidad sin influenciar factores como la edad, el sexo o tipo de procedimiento, y finalmente, una mala correlación entre los niveles de ansiedad percibidos por el médico que los reales del paciente con una infraestimación sistemática por parte del endoscopista a los valores reales. Este hecho era patente especialmente en las EGD como se ponía de manifiesto en un estudio previo ³⁴. En el mismo se apreciaba como existían diferencias estadísticamente significativas entre la percepción de discomfort por parte del paciente (escala visual analógica con puntuación media de 4,9 DS 2,6) y la valoración por el endoscopista (escala visual analógica con puntuación media de 2,2 DS 1,2).

IIb. Niveles de sedación y monitorización en endoscopia:

Existen cuatro niveles de sedación en función de parámetros como la respuesta a estímulos, reacción cardiovascular, permeabilidad de la vía aérea y la ventilación espontánea [tabla 1]³⁵. Dichos niveles no representan compartimentos cerrados sino parte de una escala continua dentro de la cual en función de parámetros como dosis, tipo de fármaco, estímulos dolorosos, polimedicación y comorbilidades previas, el paciente puede fluctuar de un estado al más o menos profundo en un lapso rápido de tiempo dando como resultado estados de sedación no adecuados a la exploración que está siendo realizada por exceso o defecto³⁶.

Tabla 1. Niveles de sedación y anestesia

	Sedación mínima (ansiólisis)	Sedación moderada (consciente)	Sedación profunda	Anestesia general
Reactividad	Respuesta adecuada a orden verbal	Alguna respuesta a estímulo táctil o verbal en voz elevada	Alguna respuesta a estímulo doloroso ó táctil repetido	Ninguna respuesta
Vía aérea	No afectada	No se requiere intervención	Intervención puede ser requerida	Siempre se requiere intervención
Ventilación espontánea	No afectada	Adecuada	Puede no ser adecuada	Normalmente inadecuada
Función cardiovascular	No afectada	Normalmente mantenida	Normalmente mantenida	Puede afectarse

Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. Anesthesiology, 2002. 96(4): p. 1004-17.

En general en la mayor parte de procedimientos endoscópicos no avanzados el estado diana a obtener será el de sedación moderada o consciente, dentro del cual el paciente mientras mantiene la ventilación y estado cardiocirculatorio de forma espontánea es capaz de dar respuestas adecuadas ante estímulos táctiles o verbales³. En cualquier caso los niveles no representan compartimentos estancos y escalonados sino escalas continuas, en las que la “profundización” o “superficialización” del paciente puede ocurrir en un lapso de

tiempo o dosis pequeñas. En un estudio, el 60% de pacientes sometidos a EGD alcanzaron el nivel de sedación profunda a pesar de una planificación inicial como sedación moderada ³⁷. Existen escalas validadas para el establecimiento de un nivel de sedación concreto y que se correlacionan con la anterior, son las escalas de valoración por observación del nivel de sedación (OAA/S) [tabla 2] y la escala modificada de Ramsay [tabla 3] ^{38, 39}.

Tabla 2. Escala de Alerta/Sedación (OAA/S)

Nivel 6-	Agitado
Nivel 5-	Responde rápidamente cuando se le llama por el nombre
Nivel 4-	Letárgico, respuesta cuando se le llama por el nombre en tono normal
Nivel 3-	Responde sólo por el nombre en voz alta o repetidamente.
Nivel 2-	Responde sólo después de un estímulo doloroso (pinchar, pellizcar) o mover ligeramente al paciente.
Nivel 1-	No responde a un estímulo doloroso o al agitar al paciente.
Nivel 0-	No responde a ningún estímulo intenso.

Cohen, L.B., et al., *AGA Institute review of endoscopic sedation*. Gastroenterology, 2007. **133**(2): p. 675-701.

Tabla 3. Escala de Ramsay modificada

Nivel 1-	Despierto y alerta. Deterioro consciente mínimo o inexistente
Nivel 2-	Despierto pero tranquilo, respuestas adecuadas a órdenes verbales en tono normal
Nivel 3-	Aparentemente dormido, respuestas adecuadas a órdenes verbales en tono normal
Nivel 4-	Aparentemente dormido, respuestas adecuadas a órdenes verbales en tono elevado o leves toques en la frente (reflejo glabellar)
Nivel 5-	Dormido, sólo responde a órdenes verbales en tono muy alto o toques en la frente evidentes
Nivel 6-	Dormido, lentas respuestas adecuadas a los estímulos dolorosos.
Nivel 7-	Dormido, respuesta de retirada sólo ante estímulos dolorosos (inapropiado)

Nivel 8- Ausencia de respuesta a ningún estímulo.

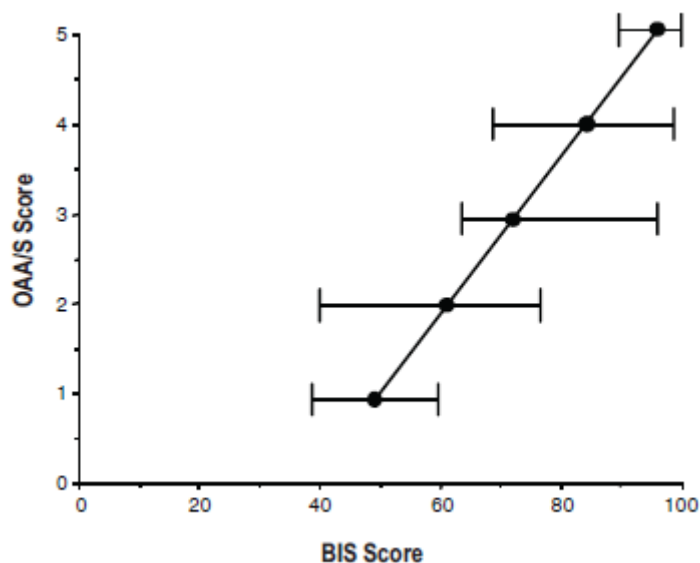
Los valores 3 de la OAA/S y 3-4 de la clasificación de Ramsay corresponderían al nivel de sedación moderada ideal para procedimientos de endoscopia digestiva con unos niveles de satisfacción elevados tanto del paciente como del endoscopista, así como una tasa baja de efectos adversos. Estas escalas son subjetivas basadas en la valoración del personal asistente encargado de la sedación. Sin embargo existen diversos sistemas para la valoración objetiva de la profundidad anestésica, uno de los más empleados es el *bispectral index* (BIS) ⁴⁰. Esta variable continua se establece en una escala de 0 (silencio cortical)-100 (alerta consciente) y se deriva de la actividad electroencefalográfica del paciente permitiendo la cuantificación a tiempo-real de los efectos de los anestésicos sobre el sistema nervioso central ^{41, 42}. Se han correlacionado los niveles de BIS de forma adecuada con las escalas tradicionales en diversos estudios [figura 1; tabla 4] ⁴³⁻⁴⁵.

Tabla 4. Relación entre OAA/S y nivel de BIS

Puntuación BIS		Puntuación OAA/S	
100	Despierto, memoria intacta	Ordenes verbales	5
80	Sedación	Letargia a la voz	4
		Responde solo a órdenes en voz alta o repetidas veces	3
60	Anestesia General	Respuesta únicamente al dolor	2
40	Depresión profunda	Ausencia de respuesta	1
20			
0	Silencio cortical		

Chen, S.C. and D.K. Rex, *An initial investigation of bispectral monitoring as an adjunct to nurse-administered propofol sedation for colonoscopy*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(6): p. 1081-6.

FIGURA 1. Relación entre OAA/S y BIS



Jackson, D.L., et al., *Pharmacokinetics and clinical effects of multidose sublingual triazolam in healthy volunteers*. J Clin Psychopharmacol, 2006. **26**(1): p. 4-8.

En el estudio de Gill et al sobre 37 adultos se encontró entre el BIS y la escala de Ramsay modificada una correlación de -0.69 ($p < 0.0001$)⁴⁶, por su parte Bower et al obtuvo resultados superponibles con el BIS y su correlación con la escala OAA/S en 50 adultos sometidos a procedimientos endoscópicos⁴⁷. La sedación moderada según Agrawal et al en correlación con la escala de Ramsay en niveles 3-4 comprendería valores de BIS entre 70-80⁴³. Dos estudios de endoscopia y sedación clásica con benzodiacepinas y opioides correlacionaron al BIS con la satisfacción del endoscopista, la recuperación del paciente y el nivel de la sedación^{47, 48}. Sin embargo los datos con propofol son más discordantes. Cinco ensayos clínicos randomizados han valorado la utilidad del BIS comparada con la observación clínica tradicional. En dos de ellos, sobre colonoscopia y disección endoscópica submucosa, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en consumo de propofol

o tiempos de recuperación ^{49, 50}. El estudio de Chen y Rex sobre colonoscopia incluía a 50 pacientes en los que se controlaba simultáneamente la escala OAA/S y el nivel de BIS apreciando como, paradójicamente, la administración de dosis por valores de BIS aumentaba la dosis de propofol total y empeoraba los tiempos de recuperación ⁵¹. Este hecho fue interpretado a la lenta velocidad de adaptación de las cifras del BIS al estado neurológico real del paciente. Los otros dos estudios incluían a pacientes a los que se les realizaba CPRE. En ambos el empleo de BIS sí se relacionaba con una menor dosis de propofol y un tiempo de recuperación más rápido con el empleo de BIS ^{52, 53}. En ninguno de los cinco estudios se atribuyeron efectos adversos a su uso. No existe una recomendación clara según las guías europeas de endoscopia digestiva sobre los beneficios sobre el uso sistemático del BIS con la evidencia científica actual para los procedimientos endoscópicos con sedación ^{13, 14}.

En los niveles de sedación moderada y profunda, el nivel de consciencia ha de ser valorado periódicamente en conjunto a otros parámetros con la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno. Tales constantes han de ser registradas en intervalos regulares cuya frecuencia es marcada en función de la cantidad y tipo de anestésico empleado, la duración del procedimiento y las comorbilidades del paciente. En general estos datos han de ser registrados al inicio del procedimiento y en intervalos entre 3-5 minutos. La pulsioximetría marca en última instancia la desaturación tisular de oxígeno como muestra de una alteración grave en el intercambio gaseoso tal y como acontece en los procedimientos bajo sedación en endoscopia ⁵⁴. Se ha descrito una menor tasa de hipoxemia relacionada con la sedación en los procedimientos de endoscopia con el uso sistemático de suplementación con oxígeno ^{55, 56}. En cualquier caso dicha maniobra no ha

demostrado un claro descenso en las complicaciones cardiopulmonares de los procedimientos ⁵⁷. El registro electrocardiográfico es recomendable en determinados pacientes con historia previa de patología cardiopulmonar ³⁵. La valoración de la actividad y frecuencia respiratoria se sigue considerando como una medida imprescindible para la valoración de la apnea durante los procedimientos de endoscopia prolongada. Sin embargo esta medida subjetiva no ha demostrado utilidad significativa para la detección de periodos de hipoxemia. La capnografía es una medida no invasiva de la actividad respiratoria basada en el principio de la absorción en el espectro de los infrarrojos del dióxido de carbono. La cuantificación de la absorción de las partículas en el aire espirado por el paciente permiten la generación informática de una curva que representa a tiempo real la actividad respiratoria del paciente. Se ha demostrado como la capnografía es la medida más precoz para el diagnóstico de hipoventilación por delante de la observación directa y de la pulsioximetría. En dos ensayos clínicos se demostró una menor incidencia de hipoxemia en grupos que empleaban la capnografía como medida rutinaria en las sedaciones endoscópicas frente a los que empleaban los sistemas clásicos visuales ^{58, 59}. A pesar de ello su uso no se asoció a una menor incidencia de complicaciones graves ⁶⁰. Así pues, y por el momento, la utilidad de la capnografía en endoscopia se restringe a la utilización en pacientes ancianos, con comorbilidad intensa de tipo cardiovascular o pulmonar o en los que la ventilación no pueda ser convenientemente valorado (obesos) ⁶¹.

El objetivo último de la monitorización en la sedación en endoscopias es la valoración del estado real del paciente en un nivel de consciencia lo suficientemente profundo como para permitir una experiencia indolora pero lo adecuadamente suave como para evitar complicaciones cardiopulmonares

graves. Un resumen sobre el perfil de cuidados estándar de los pacientes sometidos a sedación en endoscopia se recoge en la **tabla 5**⁶².

Tabla 5. Perfil de cuidados estándar en función del nivel de sedación

	Sedación mínima (ansiólisis)	Sedación moderada (consciente)	Sedación profunda	Anestesia General
Competencia requerida	Conocimiento de fármacos sedantes y revertidores	Conocimiento de fármacos sedantes y revertidores. Manejo de vía aérea comprometida. Provisión adecuada de oxigenación y ventilación.	Conocimiento de fármacos sedantes y revertidores. Manejo de vía aérea comprometida y de la inestabilidad cardiovascular. Provisión adecuada de oxigenación y ventilación.	Servicio de Anestesia
Consentimiento	Plan de sedación acordado con el paciente	Plan de sedación acordado con el paciente, discutiendo beneficios, riesgos y alternativas.	Plan de sedación acordado con el paciente, discutiendo beneficios, riesgos y alternativas.	Consentimiento de anestesia
Evaluación previa	Historia clínica dirigida, medicaciones, sedaciones previas, alergias, peso, signos vitales basales, nivel de respuesta basal.	Historia clínica dirigida, medicaciones, sedaciones previas, alergias, peso, signos vitales basales, nivel de respuesta basal. Valoración de vía aérea. Clasificación ASA, estado físico (pulmonar y cardiovascular).	Historia clínica dirigida, medicaciones, sedaciones previas, alergias, peso, signos vitales basales, nivel de respuesta basal. Valoración de vía aérea. Clasificación ASA, estado físico (pulmonar y cardiovascular).	Valoración preanestésica por Servicio de Anestesia.
Equipamiento	Acceso a equipamiento de emergencia	Carro de parada disponible con material de vía aérea, monitor cardíaco, pulsioximetría, aspirador, vía intravenosa, revertidores	Carro de parada disponible con material de vía aérea, monitor cardíaco, pulsioximetría, aspirador, vía intravenosa, revertidores	Carro de parada disponible con material de vía aérea, monitor cardíaco, pulsioximetría, aspirador, vía intravenosa, revertidores
Monitorización	Visual directamente	Frecuencia cardíaca y ritmo, tensión arterial, saturación de oxígeno, repuesta a estímulos.	Frecuencia cardíaca y ritmo, tensión arterial, saturación de oxígeno, repuesta a estímulos.	Frecuencia cardíaca y ritmo, tensión arterial, saturación de oxígeno, capnografía, repuesta a estímulos.

Reversión	Disponibles aunque no se suelen requerir.	Disponibles	Disponibles, frecuentemente requeridos	Requeridos
Reevaluación	Respuesta del paciente según expresión facial, tensión muscular, verbalización, frecuencia respiratoria etc.	Respuesta del paciente según frecuencia cardíaca, ritmo, saturación de oxígeno, sudoración y respuesta a estímulos.	Respuesta del paciente según frecuencia cardíaca, ritmo, saturación de oxígeno, sudoración y respuesta a estímulos.	Por el Servicio de Anestesia
Documentación	Status pre y postsedación, dosis de fármacos, vía de administración y respuesta.	Fármacos, dosis, frecuencia y ritmo cardíaco, saturación de oxígeno, escalas de recuperación, complicaciones, uso de agentes revertidores.	Fármacos, dosis, frecuencia y ritmo cardíaco, saturación de oxígeno, escalas de recuperación, complicaciones, uso de agentes revertidores.	Registro de Anestesia

Ladas, S.D., et al., *Use of sedation for routine diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy Survey of National Endoscopy Society Members*. Digestion, 2006. **74**(2): p. 69-77.

IIc. Valoración del paciente. Estratificación de factores de riesgo en sedación para endoscopia digestiva:

Toda exploración bajo sedación ha de cumplimentar unos pasos previos necesarios para optimizar al paciente, identificar factores específicos de riesgo y reducir la posibilidad de aparición de posibles efectos adversos. El paciente sometido a dichas exploraciones ha de estar informado del tipo de procedimiento a realizar, de los posibles efectos adversos secundarios de la administración de sedación, de las alternativas disponibles y de los cuidados pre y postanestésicos necesarios.

La recomendación de ayunas previa a estas exploraciones y al uso de sedación se establece con un mínimo de 2 horas para líquidos claros (excluida leche) y 6 horas de comidas ligeras. En situaciones de emergencia donde estos plazos no puedan ser asegurados o sospecha de estómago lleno la realización de estas exploraciones ha de realizarse con protección de la vía

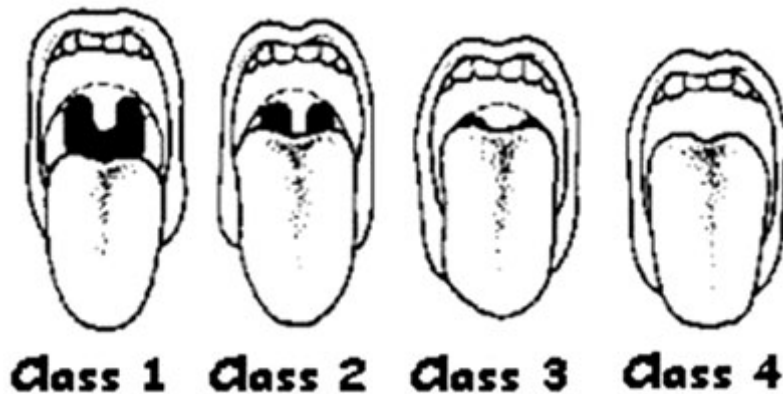
aérea mediante intubación orotraqueal ⁶³. Los pacientes que acuden a la unidad de endoscopias han de tener registrada una historia y exploración física previa con el registro de los siguientes datos: (1) historia de insuficiencia cardíaca o respiratoria, (2) enfermedad neurológica previa, (3) Apnea/hipopnea obstructiva del sueño, ronquido o alteraciones ORL previas conocidas, (4) reacciones previas conocidas a anestésicos, (5) medicaciones concomitantes, (6) uso de alcohol/tabaco, (7) embarazo/lactancia, (8) datos antropométricos (peso y altura), (9) constantes previas (tensión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno basal), (10) la edad y (11) factores antropométricos predictores a intubación difícil (apertura bucal, retrognatia, hipertrofia tonsilar o lingual, alteraciones faciales u ORL, cuello corto, malformaciones velopalatinas, extensión cervical limitada, alteraciones mandibulares y la disminución del espacio retrofaríngeo graduada en el índice de Mallampati **[figura 2]** ⁶⁴) ³⁵. La estratificación del riesgo individual validada a nivel internacional para establecer el riesgo anestésico es la clasificación ASA **[tabla 6]** ⁶⁵. La presencia de alguno de estos factores se asocia a un elevado riesgo de complicaciones en la sedación en endoscopia ^{66, 67}.

Tabla 6. Clasificación ASA

ASA I	Paciente sin patología asociada
ASA II	Enfermedad sistémica moderada (p. ej. hipertensión controlada, asma, anemia, diabetes controlada, obesidad, edad < 1 año, embarazo)
ASA III	Enfermedad grave o alteración sistémica de cualquier causa limitante pero no incapacitante
ASA IV	Alteración sistémica grave con peligro de muerte
ASA V	Paciente moribundo con escasas posibilidades de sobrevivir

Daabiss, M., *American Society of Anaesthesiologists physical status classification*. Indian J Anaesth. **55**(2): p. 111-5.

FIGURA 2. Índice de Mallampati



Samsoon, G.L. and J.R. Young, *Difficult tracheal intubation: a retrospective study*. *Anaesthesia*, 1987. **42**(5): p. 487-90.

La condición igual o mayor de ASA III junto con cualquiera de los 11 predictores anteriores es un condicionante para que la realización de la sedación deba ser realizada por un anestesista ^{13, 35}. Por otro lado, hechos como la edad juvenil, el sexo femenino, el mayor nivel socioeconómico y la ansiedad elevada previa a la exploración se han descrito como factores de insatisfacción asociados a niveles intermedios de sedación endoscópica. Las exploraciones prolongadas o técnicamente complejas también han sido asociados a niveles de satisfacción menores por parte de los pacientes ^{18, 68}. Lee et al confirmaron estos datos asociando también menores niveles de satisfacción en pacientes que no habían sido sometidos previamente a procedimientos endoscópicos con peores niveles de alerta y de control del dolor ⁶⁹. Por su lado Pena et al demostraron como el consumo previo de fármacos psicotrópicos y el abuso de alcohol también aumentaban el grado de insatisfacción ⁷⁰.

Se han establecido unas recomendaciones sobre el grado de sedación adecuado en función de la complejidad del procedimiento a realizar y la estratificación de riesgo del paciente, se encuentran esquematizadas en la **tabla 7** ⁷¹.

Tabla 7. Indicaciones de sedación por procedimiento y grado de ASA

Procedimiento previsto	ASA 1-2	ASA 3
Rectosigmoidoscopia	No sedación-ansiólisis	No sedación
Gastroscoopia	MODERADA PROFUNDA	MODERADA
Colonoscopia		
Enteroscopia	PROFUNDA	MODERADA-PROFUNDA
Gastrostomía endoscópica		
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica(CPRE)		
Ecoendoscopia (USE)		
Colonoscopia/gastroscoopia compleja		PROFUNDA-ANESTESIA
Prótesis enterales		
CPRE/USE complejas		
de la Morena Madrigal, E. and G. Acosta Cacho, <i>Sedación en endoscopia digestiva</i> . Edimsa, 2011.		

IId. Fármacos de uso habitual en la sedación en endoscopia digestiva: a propósito del propofol:

La elección de un determinado fármaco en la sedación de endoscopia digestiva dependerá de diversos factores siendo los más importantes el nivel de sedación deseado, la comorbilidad de cada paciente de forma individual y la experiencia de uso por el personal encargado de la sedación.

El uso de medicación por vía oral ha sido evaluado en diversos estudios con resultados contradictorios. En un ensayo randomizado doble ciego de Hong Kong se demostraba como la administración de 7,5 mg de midazolam 20 minutos antes de una EGD reducía los niveles de ansiedad aumentando la

satisfacción general de los pacientes ⁷². Resultados similares son obtenidos en las rectosigmoidoscopias con pautas similares de benzodiacepinas ⁷³. Por otro lado y en un amplio estudio alemán se administraba previa a la CPRE una dosis única de lorazepam 1 mg, con esa pauta se precisaban mayores dosis de ketamina y propofol que en controles por lo que su uso, paradójicamente, resultaba en una mayor dificultad para alcanzar una la sedación óptima posterior ⁷⁴.

Las drogas intravenosas son las más extendidas en la práctica clínica habitual. En general, los analgésicos opiáceos, las benzodiacepinas y el propofol son tres tipos de grupos farmacológicos más usados.

-Benzodiacepinas:

Las benzodiacepinas poseen un espectro farmacológico similar, con propiedades ansiolíticas, sedantes, anticonvulsivantes, inductoras del sueño y relajantes musculares. Sus diferentes usos están condicionados por los distintos parámetros farmacocinéticos y propiedades físico/químicas que dan lugar, por ejemplo a que unas sean utilizadas por vía intravenosa y otras se empleen mayoritariamente por vía oral.

Todas las benzodiacepinas poseen una estructura básica común, el núcleo 4-benzodiacepina constituido por un anillo bencénico unido a un anillo heptagonal con dos átomos de nitrógeno que, en general, se encuentran en posición 1 y 4. La mayoría poseen un anillo en posición 5 que determina en gran medida su actividad farmacológica. Por los diferentes radicales en posición R1, R2, R3 y R7 se clasifican en distintos grupos: nitroBZD (flunitrazepam, clonazepam), triazolBZD (triazolam, alprazolam) e imidazoBZD (midazolam).

La mayoría son muy liposolubles, cristalizan con facilidad, tienen carácter básico y se alteran con la luz. En general son poco hidrosolubles y precisan de la adición de un solvente para su preparación en forma de solución inyectable. La excepción a esta regla la conforma el midazolam, que cambia su estructura y con ella sus características físicas en función del pH. A pH ácido es hidrosoluble mientras que a pH fisiológico se convierte en altamente liposoluble. Así se puede presentar en forma de solución acuosa tamponada a un pH de 3,5, a diferencia de otras BZD que precisan un pH de 6-7 para solubilizarse.

Aunque la potencia sedante entre diazepam y midazolam es comparable, la farmacocinética de éste último lo convierte en un fármaco idóneo para la sedación en procedimientos ambulatorios⁷⁵. El tiempo de inicio de actuación es de 3 minutos, por lo que se recomienda esperar este tiempo antes de repetir la dosis para evitar efectos indeseables como la sobredosificación. La vía de administración habitual es la intravenosa evitando la intramuscular por su errática absorción. La vía oral descende su biodisponibilidad hasta un 40% por su primer paso hepático importante. También se puede emplear de forma transmucosa (nasal y rectal). El bajo peso molecular del midazolam y su alta solubilidad le confieren un alto volumen de distribución y un paso rápido al SNC. Tiene una alta afinidad por la albúmina, de forma que sólo un 4% del fármaco no se encuentra ligado a proteínas. Atraviesa la barrera placentaria, provocando la sedación en el neonato. Sufre metabolismo hepático (oxidándose en alfa-OH-midazolam, metabolito activo con vida media de 1 hora) y se elimina vía renal en productos conjugados. A diferencia de las demás benzodiacepinas, su vida media de eliminación es de sólo 4 horas (frente a las 35 horas del diazepam), lo que hace que en administración

repetida o continua tenga una recuperación clínica rápida. A pesar de ello la duración de acción del midazolam es mayor en el anciano. Otros factores que potencian los efectos del midazolam son la hipoalbuminemia, la hepatopatía y los fármacos que inhiben la actividad del citocromo CYP3A4 como los imidazoles, inhibidores de la proteasa, la fenitoína y el diltiacem ⁷⁶. En la insuficiencia renal crónica sólo se ha de ajustar dosis en la administración de dosis repetidas, no de dosis única por efecto acumulativo de los metabolitos activos ⁷⁷.

El mecanismo de acción de éste grupo se basa en su unión con el receptor GABA_A localizado en la brecha post-sináptica, aumentando la frecuencia de apertura de los canales de cloro, provocando aún así la inhibición de la conducción. También actúa aumentando la cantidad de neuromodulador inhibitorio GABA, quizás impidiendo su recaptación presináptica. La potencia miorrelajante no es exclusiva del mecanismo de acción GABA sino que además participan los receptores de glicina de la médula espinal ⁷⁸. La actividad es, en general, dosis-dependiente.

Los efectos farmacológicos de las benzodiacepinas se establecen en varios niveles:

Sistema nervioso central: Dependiendo de la dosis y en 2-3 minutos promueven distintos grados de sedación y amnesia y disminuyen el consumo de oxígeno cerebral. Carecen de propiedades analgésicas pero modulan el umbral del dolor cuando se administran junto a analgésicos intratecales. Se han descrito efectos paradójicos idiosincráticos y dosis dependiente en pacientes predispuestos como la agresividad, confusión y distonías ⁷⁹.

Sistema cardiocirculatorio: Los efectos cardiovasculares en individuos sanos son mínimos. Promueven una disminución de las resistencias vasculares

periféricas por descenso moderado de la presión arterial manteniéndose la frecuencia cardíaca, la presión de llenado y el gasto cardíaco. Los efectos hemodinámicos son dosis dependientes hasta alcanzar un valor meseta a partir del cual la depresión hemodinámica no se incrementa.

Sistema respiratorio: El midazolam disminuye el volumen corriente lo cual es compensado por un incremento de la frecuencia respiratoria. Este mecanismo compensador puede verse interferido por el uso concomitante de opiáceos. También disminuye la ventilación aumentando la PaCO_2 y PetCO_2 en relación a depresión de la ventilación diafragmática promoviendo un aumento de la contribución torácica a la respiración. La incidencia de hipoventilación y apnea está condicionada por la velocidad de administración, la dosis total, la existencia de una patología pulmonar crónica previa, enfermedades debilitantes y asociación de opiáceos. La respuesta a la hipoxia en condiciones de hipercapnia está deprimida, por lo que es necesario administrar oxígeno y mantener una estrecha vigilancia en pacientes sedados por vía intravenosa.

La dosis de midazolam necesaria para una sedación óptima en endoscopia digestiva oscila mucho de forma interindividual. Dosis muy bajas, de 0,5-1 mg iv, pueden inducir apnea en pacientes ancianos y debilitados por lo que se ha de proceder a la administración secuencial y titulada en intervalos de 3 minutos hasta el nivel de sedación deseado. En general la dosis recomendada en procedimientos endoscópicos varía entre 1 a 5 mg (0,015-0,007 mg/kg) ⁷.

Las benzodiacepinas presentan la gran ventaja de contar con fármaco antagonista: el flumazenilo. Ésta imidazoBZD bloquea de forma específica por un mecanismo de inhibición competitiva los efectos de las benzodiacepinas sobre sus receptores sin efecto agonista apreciable por lo que desplaza a éstas últimas impidiendo su efecto. No presenta efectos cardiovasculares siendo las

nauseas y vómitos sus efectos secundarios más frecuentes. Es destacable que su vida media sea inferior a las de los agonistas contra los que compite de forma que existe un riesgo de resedación en modalidad de administración en dosis única. Su uso clínico se limita al rescate de pacientes sobredosados con benzodiacepinas iniciando su efecto a partir de los 5 minutos y presentando una duración de entre 60-120 minutos. Su uso está contraindicado en pacientes con epilepsia y consumidores crónicos de altas dosis de benzodiacepinas.

En relación a endoscopia digestiva las benzodiacepinas forman parte de la terapia clásica en sedación y han mostrado su superioridad frente a placebo en EGD ⁸⁰, ecoendoscopia ⁸¹ e incluso su seguridad en CPRE en mayores de 90 años ⁸².

-Opiáceos:

Los opiáceos utilizados con mayor frecuencia en endoscopia digestiva son la meperidina, fentanilo, alfentanilo y remifentanilo. Los efectos farmacológicos comunes de los opiáceos son:

Sistema nervioso central (SNC): Los opiáceos producen analgesia intensa y constante dosis-dependiente, aumentando el umbral nociceptivo y actuando independientemente de si existe o no lesión inflamatoria. La morfina actúa acoplándose a los receptores opiáceos μ , κ y σ localizados a nivel encefálico y medular cuyos ligandos naturales son las diferentes endorfinas endógenas. La potencia analgésica de la morfina se establece por convención como 1, siendo el valor de referencia para graduar la potencia analgésica del resto de opiáceos.

A nivel encefálico actúan en el sistema límbico provocando somnolencia y disminución del estado de alerta, especialmente en los pacientes con dolor. En pacientes ancianos puede aparecer un efecto opuesto de excitación y agitación. Es frecuente la sensación de bienestar y euforia provocada por los opiáceos y en ocasiones pueden provocar alucinaciones y sensación de angustia que puede generar un estado de ansiedad generalizada.

Sistema respiratorio: El efecto más temido de la morfina y sus derivados es la depresión respiratoria provocada por la disminución de respuesta del centro respiratorio bulbar a los estímulos hipoxémicos e hipercápnicos. Este efecto es dosis-dependiente y se relaciona también con la potencia analgésica del opiáceo, la edad del paciente (a mayor edad mayor sensibilidad a la depresión respiratoria) y a la existencia o no de dolor (a mayor dolor mayor resistencia a la depresión respiratoria). Clínicamente se observa una bradipnea manifiesta (que si es extrema termina en parada respiratoria) asociada a una rigidez torácica por contracción de los músculos respiratorios que promueve una disminución de la “compliance” impidiendo la insuflación pulmonar. También se inhibe el reflejo tusígeno y producen broncoconstricción leve.

Otros sistemas: La morfina puede provocar vasodilatación e hipotensión arterial por la liberación de histamina sin repercusión sobre la contractibilidad miocárdica. Las náuseas y los vómitos son efectos indeseables frecuentes tanto de la morfina como del resto de opiáceos. Son de origen central y periférico ya que la morfina produce íleo paralítico intestinal y retraso del vaciado gástrico. A nivel genitourinario la morfina favorece la retención urinaria porque aumenta el tono muscular de las fibras circulares del esfínter vesical. Los opiáceos desarrollan tolerancia cuando se administran de forma continuada durante largos periodos de tiempo y provocan dependencia tanto

física como psíquica. El uso clínico de morfina como sedante en endoscopia digestiva está limitado por la duración de su acción, que es de 4 horas, por una potencia de acción baja y potenciales efectos secundarios indeseables.

❖ **Meperidina:** La meperidina, también llamada petidina, es 10 veces menos potente que la morfina. Tiene una liposolubilidad y una fijación a proteínas intermedia entre la morfina y el fentanilo. Se metaboliza en el hígado, siendo su metabolito principal la normeperidina, con una actividad analgésica 2 veces menor que el principio activo con efectos psicoestimulantes y convulsivantes. La meperidina tiene una vida media de eliminación de tres horas, con un volumen de distribución de 2,8 L/kg, valores intermedios entre la morfina y el fentanilo. La insuficiencia hepática aumenta la semivida de eliminación del fármaco de 3 a 7 horas y la insuficiencia renal aumenta considerablemente los niveles plasmáticos del metabolito normeperidina con sus efectos secundarios asociados. Debido a su menor potencia analgésica y menor vida media, tiene un rango más seguro para la depresión respiratoria ya que requiere el doble de la concentración analgésica para provocar bradipnea. Por el contrario es el único opiáceo que puede provocar depresión cardiovascular. Tiene efectos atropínicos, produciendo midriasis (único opiáceo que lo produce), taquicardia, disminución de las secreciones bronquiales y salivares. La petidina se emplea en endoscopia digestiva como sedante ya que, debido a la mayor liposolubilidad que la morfina, atraviesa bien la barrera hematoencefálica generando somnolencia. Además disminuye las secreciones mucosas y tiene

un amplio margen de seguridad. Su mayor inconveniente es su gran semivida de eliminación, que en la mayoría de ocasiones retrasa considerablemente el alta domiciliaria del paciente. La dosis óptima son 50 mg en forma lenta iv en prevención de vómitos.

❖ **Fentanilo:** Opiáceo sintético muy liposoluble con una potencia analgésica 50 veces superior a la morfina. Tiene un volumen de distribución de 4 L/kg, el más alto de todos los de su grupo, lo que provoca una rápida difusión desde el plasma a los tejidos muy vascularizados evitando la metabolización hepática. Su gran liposolubilidad y su gran volumen de distribución explica la diferencia entre la semivida de eliminación de 2-3 horas y su duración de acción, apenas de 55 minutos, que a su vez está íntimamente ligada a los segundos picos plasmáticos del fentanilo. El fármaco se distribuye en plasma, es rápidamente captado por el sistema nervioso central, músculos y grasa y desde allí se libera de nuevo y de forma progresiva al plasma. Si se administra en bolos repetidos o en perfusión continua existe el riesgo de redistribución plasmática a altas concentraciones provocando efectos secundarios indeseables. Una vez regresa al plasma se inactiva en el hígado eliminándose vía renal. La insuficiencia renal y hepática apenas afectan a su farmacocinética. Su efecto analgésico empieza a los 30 segundos, con un pico máximo a los 4 minutos y una duración aproximada de 40 minutos en un bolo único y a dosis bajas (3 µg/kg). Apenas libera histamina y mantiene la estabilidad

hemodinámica. Se han descrito casos de rigidez torácica manifiesta y depresión respiratoria severa incluso con dosis bajas y hasta 4 horas después de su administración. El fentanilo presenta un perfil adecuado para su uso en sedación para endoscopia digestiva como sedante y analgésico asociado a benzodiacepinas y otros hipnóticos a dosis bajas (1-2 µg/kg) y evitando administraciones repetidas por el riesgo que conlleva la redistribución plasmática. Se debe evitar su administración en pacientes muy ancianos y niños menores de 6 meses. La aparición de efectos adversos es más frecuente en pacientes hipovolémicos o con la reserva respiratoria disminuida ⁷⁶. La administración se realizara en bolos de 50 µg iv idealmente.

- ❖ **Alfentanilo:** Derivado del fentanilo con una liposolubilidad similar a la petidina (intermedia entre la morfina y el fentanilo) y una potencia analgésica 7-10 veces menor que el fentanilo. Se una a proteínas plasmáticas en un gran porcentaje y tiene el pKa de 6,5 por lo que a pH fisiológico hay una gran cantidad de fármaco en forma no disociada y tiene un índice de difusión muy elevado. Su volumen de distribución es 6 veces menor que el fentanilo debido a su menor liposolubilidad y a su mayor fijación a proteínas metabolizándose en hígado. Su vida media se sitúa en los 90 minutos aunque su acción se limita a 15 minutos si se administra en dosis única. Se considera ideal para procedimientos endoscópicos de corta duración y escaso dolor residual. La dosis en bolo lento es de 5-10 µg/kg con el fin de evitar mareo y depresión respiratoria, aunque tenga en general corta duración.

Otra forma de administración se realizará en perfusión continua a 0,5 µg/kg/minuto.

- ❖ *Remifentanilo*: Derivado del fentanilo con una potencia analgésica similar, una liposolubilidad parecida al alfentanilo y un 70% de fijación a proteínas plasmáticas. Su metabolización se realiza de forma particular por su estructura química que incluye un metil-éster que por medio de las esterasas tisulares no específicas es hidrolizado y convertido en GI90291, metabolito 1000 veces menos potente que se elimina vía renal a los 90 minutos de metabolizarse. Tiene un volumen de distribución similar al del alfentanilo pero, a diferencia de éste, presenta un aclaramiento total 8 veces mayor. Este hecho hace que el remifentanilo no tenga apenas efecto acumulativo en perfusión continua sea cual sea la duración de su administración. Se elimina del plasma en un 80% a los 10 minutos dejando al paciente sin analgesia residual y sin depresión respiratoria y sin depresión respiratoria. Su particular metabolismo hace que no le afecte la insuficiencia hepática ni la renal. Existe, sin embargo, un aumento de sensibilidad a sus efectos en relación a la edad por lo que se debe reducir dosis hasta un 70% en personas mayores de 70 años. Debido a su vida media tan corta la administración ha de ser intravenosa en perfusión continua recomendándose infusiones de 0,05-0,1 µg/kg/minuto. Debe evitarse el bolo intravenoso, pero en caso de necesidad debe hacerse en 30 segundos a dosis de 0,05 µg/kg. El pico de acción se consigue 30 segundos más tarde que unido a su gran potencia suele derivar

en rigidez torácica, apnea e hipotensión. No libera histamina a dosis altas produciendo sedación sin hipnosis, depresión respiratoria, rigidez torácica severa, bradicardia, hipotensión vagal y vómitos como efectos secundarios más importantes. Es el opiáceo más indicado en cirugías ambulatorias bajo anestesia general desaconsejándose su uso en procedimientos fuera de quirófano y con el paciente bajo respiración espontánea. Su utilidad en endoscopia se limitaría a procedimientos largos y complejos como la ecoendoscopia y la CPRE siempre y cuando se disponga de material necesario para maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada ⁸³.

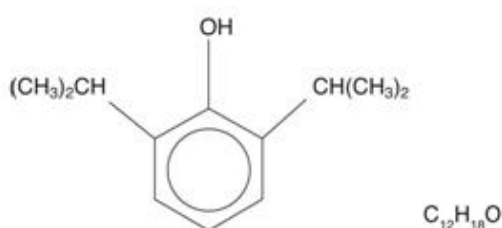
- ❖ **Naloxona:** Es el antagonista competitivo de los opiáceos sin actividad agonista con una elevada afinidad a los receptores μ . Es muy liposoluble, por lo que una vez en sangre se distribuye y disminuye su concentración rápidamente alcanzando una concentración en el sistema nervioso central 10 veces mayor que la morfina. Su semivida en bolo es de 1 hora iniciándose su acción a los dos minutos y persistiendo sus efectos 45 minutos por vía intravenosa y 2 horas por vía intramuscular. Se administra en dos indicaciones principales como son la sobredosis de opiáceos (0,2-0,4 mg cada 2-3 minutos hasta respuesta clínica) y depresión postoperatoria; situación más frecuente en endoscopia digestiva (40 μ g en bolo intravenoso cada 2-3 minutos hasta respuesta clínica continuándose con perfusión de 5 μ g/kg/minuto por el riesgo de reaparición de efectos debido a su semivida inferior a los opiáceos de uso habitual). Como efectos adversos

destacan los derivados de la supresión de los efectos farmacológicos de los opiáceos como son dolor, excitación, taquicardia, hipertensión arterial, taquipnea, disnea y edema agudo de pulmón. La desaparición de este cuadro se atribuye a la liberación de catecolaminas tras la desaparición del efecto analgésico.

-Propofol:

El 2,6-diisopropil fenol **[figura 3]** se define como un fármaco sedante de acción ultracorta con efectos sedativos, amnésicos e hipnóticos pero no analgésicos. Presentado para uso clínico por primera vez por Pecaro y Hounting en 1985 y aprobado por la Food and Drug Administration en 1989 su uso para la inducción y el mantenimiento de anestesia general y sedación en pacientes con ventilación espontánea ha crecido exponencialmente ⁸⁴. Su umbral terapéutico es muy estrecho modificando el nivel de consciencia de una forma rápida desde la sedación consciente a la anestesia general con dosis pequeñas promoviendo con facilidad sobredosificación en su empleo habitual, obligando a la persona encargada de la sedación estar cualificado para “rescatar” al paciente de dicho nivel de consciencia no deseado. Se considera un fármaco de categoría B del embarazo y debe usarse con precaución en la lactancia.

FIGURA 3. Estructura química del propofol



Es altamente insoluble por lo que necesita de un solvente para su administración endovenosa. Existen dos preparados comerciales el más habitual es una emulsión que contiene un 10% de aceite de soja, 2,25% de glicerol, 1% de fosfátido de huevo purificado, hidróxido sódico, nitrógeno y agua y está contraindicado en presencia de alergia atribuible a su administración ⁸⁵. Debe almacenarse entre 2 y 25°C, y su contenido lipídico favorece el crecimiento bacteriano por lo que se debe seguir una técnica aséptica en su manejo y la eliminación del contenido restante sin usar en los viales abiertos. La otra preparación, a base de sulfitos, es mucho menos empleada y se restringe su uso a las contraindicaciones para la anterior.

El propofol se comporta según un modelo farmacocinético tricompartmental, con un aclaramiento metabólico rápido. Su alta liposolubilidad permite una distribución rápida desde la sangre a los tejidos ($t_{1/2}$ 1-6 minutos), hecho responsable de su efecto hipnótico precoz, aunque el proceso inverso es bastante lento. Por ello su aclaramiento depende tanto del metabolismo como de la distribución.

Dado que el propofol es muy lipofílico se distribuye extensamente en los tejidos. Se une a proteínas en un 97-99% y se metaboliza rápida y ampliamente en el hígado a través del citocromo P450 produciendo cuatro metabolitos inactivos (1-quinol glucurónido, 4-quinol glucurónido, 4-quinol sulfato y propofol-glucurónido) eliminándose vía urinaria ⁸⁶. Su volumen de distribución es de 3-4 L/kg en pacientes sanos siendo mayor en pacientes con insuficiencia renal. Los parámetros farmacocinéticos sí pueden verse alterados en relación al peso total en relación a un aumento o disminución del tejido adiposo de cada paciente dado el carácter lipofílico del fármaco ⁸⁷.

La eliminación en el modelo tricompartmental es bifásica. La primera fase es rápida, con una vida de 30 a 60 minutos, seguida de una fase de eliminación terminal más lenta de 180 a 300 minutos tras una dosis única en bolos y, debido a la acumulación en el tejido adiposo, entre 277 y 403 minutos cuando se administra en perfusión continua. La excreción renal es del 88% y ni la insuficiencia hepática ni la renal modifican el aclaramiento del propofol ⁸⁸. De hecho, el uso de propofol en pacientes con cirrosis no precipita una mayor incidencia de encefalopatía ⁸⁹. Sin embargo se hace preciso un descenso de la dosis de propofol en pacientes con insuficiencia cardíaca y ancianos por un menor aclaramiento de sus metabolitos ⁹⁰.

El inicio de la acción del propofol comienza a los 30 segundos con una duración de efecto de entre 3 a 10 minutos, dependiendo de la dosis y la velocidad de administración.

El mecanismo de acción no ha sido aún aclarado pero se aprecia tras su administración un descenso del metabolismo cortical de los lóbulos frontal, parietal y occipital y del hipocampo, que implican las áreas encargadas del sistema motor, límbico y la percepción auditiva, visual y somatosensorial ^{91, 92}.

La evidencia sugiere que actúa potenciando la acción del GABA inhibiendo la transmisión sináptica mediante un mecanismo de hiperpolarización originado por la apertura de los canales de cloro ⁹³. Sin embargo éste no es el único efecto del propofol ya que se ha documentado su actividad en canales muscarínicos y nicotínicos a través de su interacción con la glicina, lo cual se traduce en un efecto neuronal directo a través de la despolarización de los canales iónicos neuronales. No se considera, aún así, fármaco con potencial de inducción de hipertermia maligna ⁹⁴.

Sistema nervioso central: A tasas de perfusión tanto bajas como altas, aumenta las resistencias vasculares cerebrales y disminuye el flujo sanguíneo cerebral entre un 26-50% ⁹⁵, aunque preserva la autorregulación y la respuesta vascular al CO₂. También disminuye la presión de perfusión cerebral un 20%. Sobre el metabolismo del SNC produce una depresión global del 18-36%, que es mayor en áreas corticales que en las subcorticales. Resultado de todas estas acciones es que el propofol disminuye la presión intracraneal un 32%, tanto si es normal como si está elevada. Por ello se puede usar para inducir anestesia en pacientes con presión intracraneal aumentada sin causar un mayor deterioro.

Sistema cardiovascular: El efecto más importante consiste en una disminución de la presión arterial sanguínea durante la inducción anestésica. Independientemente de la presencia de enfermedad cardiovascular, una dosis de 2-2,5 mg/kg/h produce una reducción del 25-40% en la presión arterial sistólica, media y diastólica, asociada a una disminución en el gasto cardíaco de un 15%, en el volumen sistólico de un 20%, de las resistencias vasculares sistémicas de entre un 15-25%, de la presión arterial pulmonar y de la presión capilar pulmonar, lo que implica un descenso tanto de la precarga como de la postcarga.

La disminución de la presión arterial es debida tanto a una vasodilatación como a la depresión miocárdica. Ambos efectos son dependientes de la dosis y de la concentración plasmática. Es frecuente la aparición de bradicardia cuando se utiliza en cirugías con gran estímulo vagal o asociado a fármacos vagotónicos como la succinilcolina y los opiáceos. Su aparición no es dosis dependiente y puede llegar a producir asistolia.

Los pacientes en tratamiento crónico con fármacos hipotensores, especialmente los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, pueden sufrir hipotensión arterial severa cuando se les administra propofol.

Sistema respiratorio: La incidencia de hipoventilación es del 50-84%. Depende de diversos factores como el tipo de medicación, la velocidad de administración, la dosis y la presencia de hiperventilación e hiperoxia. La incidencia de apnea prolongada (>30 segundos) se incrementa con la asociación de un opiáceo como premedicación. Por regla general la apnea se recupera espontáneamente en pocos minutos. El propofol también deprime la respuesta ventilatoria a la hipoxia e induce broncodilatación en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Esta última propiedad junto a su efecto sedante, antiinflamatorio y antioxidante (factor captador de radicales libres dosis-dependiente como la vitamina E) ⁸⁶, ha sido empleado para el tratamiento del *estatus* epiléptico refractario y del *delirium tremens* ⁹⁶.

Sistema ocular: El propofol reduce un 31% la PIO basal en pacientes sometidos a cirugía no oftalmológica.

Sistema endocrinológico: El propofol inhibe la producción de cortisol sin que inhiba la respuesta a la ACTH.

Sistema digestivo: Efecto antiemético con reducción de náuseas y vómitos postoperatorios.

La dosis recomendada en la sedación endoscópica en forma de administración por bolos es de 20-50 mg iv como pauta inicial (0,5 mg/kg), incrementando dosis en función de respuesta cada 60 segundos de 10-20 mg (25-75 µg/kg) extras. El pico de acción se obtiene en 1-2 minutos y la duración del efecto en 4-8 minutos. No se recomienda su administración en menores de 3 años.

Las recomendaciones de la ASGE para el uso del propofol en endoscopia digestiva se resumen en la **tabla 8** ¹⁴.

Tabla 8. Recomendaciones para uso del propofol en endoscopia digestiva

- El personal encargado ha de estar familiarizado, entrenado y acreditado en su formación para las labores específicas de sedación en endoscopia digestiva. Al menos una persona debe estar cualificada para realizar técnicas de reanimación cardiopulmonar avanzada (manejo experto de vía aérea, desfibrilación y uso de drogas vasoactivas)
- Ha de existir personal enteramente dedicado a la monitorización ininterrumpida del paciente incluyendo la evaluación física y psíquica del nivel de sedación del paciente.
- La evaluación fisiológica incluirá obligatoriamente pulsioximetría, electrocardiografía y medidas no invasivas periódicas de tensión arterial. La valoración del valor de pulsioximetría no es óbice para la no vigilancia de la valoración ventilatoria, que ha de ser realizada vía capnográfica en determinadas situaciones. Dicha monitorización continua tiene como objetivo la identificación precoz de situaciones de “sobresedación” con la consecuente actuación con el fin de minimizar los riesgos para el paciente.
- El personal ha de ser capaz de rescatar al paciente de circunstancias en las que la incapacidad para mantener permeable su vía aérea condicione una incapacidad para protegerse de aspiración, ventilación espontánea o altere su función cardiovascular.
- Los materiales necesarios de manejo de vía aérea y resucitación cardiaca han de estar físicamente accesibles.
- Un médico ha de estar presente mientras se administre el propofol y disponible hasta el alta hospitalaria del paciente.

Lichtenstein, D.R., et al., *Sedation and anesthesia in GI endoscopy*. Gastrointest Endosc, 2008. **68**(2): p. 205-16.

La necesidad de realizar progresivamente un mayor número de exploraciones endoscópicas ligadas a una mayor satisfacción de los pacientes sometidos a las mismas han forzado a anestesistas y endoscopistas a la búsqueda de un “santo grial” farmacológico cuya rapidez de acción y eficacia sea balanceado

por una adecuada seguridad y desaparición rápida de efectos tras su suspensión. El propofol se aproxima bastante a dicho ideal. Comparado con las pautas de fármacos tradicionales el propofol presenta una similar tasa de efectos adversos, mayores índices de satisfacción en los pacientes, descende los tiempos de sedación y el tiempo de recuperación postprocedimiento. De hecho también puede aumentar la calidad en términos de una mejor precisión diagnóstica en las endoscopias.

Mayores niveles de satisfacción por los pacientes se han registrado con pautas de propofol en colonoscopia ³, ecoendoscopia ⁹⁷, CPRE ^{98, 99} aunque no son concluyentes en las EGD ³. Sin embargo la calidad de las exploraciones es mayor con pautas basadas en propofol que con sedación tradicional, al menos en EGD y CPRE ¹⁰⁰. Respecto a los efectos adversos más frecuentes destacan la hipotensión, hipoventilación y bradicardia, pero en grado leve. No existen evidencias significativas de un aumento de los efectos secundarios con propofol frente a terapia clásica en tres metanálisis ^{3, 101, 102}. El metanálisis de Qadeer et al agrupa los resultados de 12 ensayos clínicos randomizados aleatorizados sumando 1162 pacientes en los que se comparan ambas pautas. Los riesgos para todas las exploraciones en relación a hipoxemia e hipotensión fueron similares salvo para la colonoscopia con una menor incidencia en las pautas de sedación con propofol. Las complicaciones graves son extremadamente infrecuentes con el uso de propofol ⁵. En términos económicos la sedación con propofol es, al menos, tan coste-efectiva como la tradicional para la colonoscopia y ecoendoscopia ^{97, 103}, dada la recuperación más precoz de los pacientes y, en consecuencia, un aumento en la capacidad para realizar un mayor número de procedimientos por sesión.

La recuperación psicomotora es significativamente más rápida con propofol que con la sedación basada en benzodiacepinas con o sin opiáceos. En dos ensayos clínicos en los que se comparaba el propofol con una combinación de midazolam y petidina para EGD y colonoscopia, los pacientes del primer grupo no presentaban alteraciones en los test de psicomotricidad (simulador de conducción) a las 2 horas de haberse sometido a la exploración, al contrario de los pacientes bajo la segunda línea de prescripción ^{104, 105}. Un paso más lo ofrece el estudio de Horiuchi et al en el cual el 92% de 400 pacientes que sometidos a EGD con bajas dosis de propofol quisieron conducir inmediatamente tras ser dados de alta de la unidad de endoscopias no sufriendo ningún accidente en el proceso como muestra de la adecuada condición psicomotora y la rápida recuperación tras la sedación con propofol ¹⁰⁶. Sin embargo esta habilidad al igual que el manejo de la maquinaria pesada siguen estando prohibidas de manera universal por las recomendaciones postsedación en la mayoría de guías clínicas (ver adelante).

- *Formas de administración de propofol:*

1. Administración en bolos:

La administración intermitente en bolos es la forma más frecuente y habitual de sedación en endoscopia digestiva con propofol. Los datos actuales con técnicas de perfusión continua ofrecen resultados superponibles en relación a eficacia y seguridad respecto a los primeros ¹³. Los protocolos de administración varían entre los estudios, aunque en general la dosis ha de estar ajustada al peso, las comorbilidades y el nivel de sedación deseado. Las pautas intermitentes más habituales son la administración de un bolo lento inicial de 10-60 mg (0,5 mg/kg) repitiendo dosis de mantenimiento

con 10-20 mg cada 20-30 segundos hasta alcanzar el objetivo de sedación deseado ⁹. Dado que el propofol carece de efecto analgésico en exploraciones dolorosas, si no se asocia a otros fármacos, la “profundización” ha de ser mayor de la habitual con el fin de que el paciente se encuentre confortable ³⁶. En pacientes ancianos por las distintas características farmacocinéticas y su especial farmacocinética suelen ser precisos ajustes de dosis por una mayor sensibilidad a los efectos farmacológicos del propofol. En general se recomienda un descenso de un 20% sobre la cantidad total calculada para el mismo peso que el de un paciente joven y con bolos con mayor espaciado temporal para ancianos y ASA > III ¹⁰⁷. Por otro lado se ha descrito una tendencia a unas mayores necesidades de propofol en mujeres ancianas que en varones ¹⁰⁸.

2. Administración en perfusión continua (TCI/CAPS):

La perfusión continua para procedimientos de endoscopia también puede ser empleada con los mismos resultados que en la forma de bolos previamente descrita. Los defensores de ésta forma de administración indican como la perfusión continua disminuye la cantidad total administrada, permitiendo una sedación más homogénea una vez alcanzado el nivel deseado y evitando el efecto “pico-valle” que puede inducir un aumento de los efectos adversos ⁸⁷. Las dosis estándar en perfusión son para la inducción de 100-150 mcg/kg/min y de mantenimiento 25-75 mcg/kg/min durante los 15 primeros minutos descendiendo a 25-50 mcg/kg/min en procedimientos de mayor duración por el efecto acumulativo del

propofol. Evidentemente la dosis se ajustará en función de la respuesta.

Existen sistemas de infusión automática de propofol en función de modelos informatizados que ajustan el ritmo de infusión automáticamente en función parámetros fijos como el peso ó la concentración plasmática del fármaco y ajustan la misma al nivel de sedación previsto para el procedimiento. Estos sistemas TCI (*target controlled infusión*) están disponibles en la actualidad para sedación en endoscopia digestiva aunque no han demostrado mejores resultados sobre la administración en bolos en lo referente a calidad de la anestesia o efectos adversos ¹⁰⁹. Por su parte la sedación personalizada asistida por computador (CAPS) emplea múltiples parámetros fisiológicos del paciente; incluyendo análisis de las constantes, pulsioximetría, capnografía, registro electrocardiográfico y potenciales evocados/BIS para mediante un sistema de registro continuo y *feedback* ajuste el ritmo de infusión de medicación para el nivel de sedación deseado. Recientemente un estudio sobre 24 pacientes ambulantes sometidos a EGD o colonoscopia con CAPS se demostró una tasa de hipoxemia de sólo el 6% sin complicaciones relevantes ¹¹⁰.

3. Sedación controlada por el paciente:

En esta modalidad se programa una bomba de infusión para la descarga de una determinada cantidad de anestésico a demanda cuando el paciente pulsa un botón en su poder. Un metanálisis de la Cochrane que comparaba esta forma de administración del propofol respecto a la habitual determinaba como las tasas de efectos

adversos eran similares, el control del dolor era peor con la autosedación que con las técnicas habituales pero sorprendentemente el grado de satisfacción por parte del paciente era más alto con esta técnica ¹⁰¹. Esto, según los autores, refleja la importancia que dan los pacientes a participar activamente en la sedación y tener poder de decisión en cuanto al grado de sedación que desean mantener durante la misma.

- *Propofol combinado:*

La dosis total de propofol administrado en sedación está directamente relacionada con la mayor frecuencia en la aparición de efectos adversos. A pesar de lo cual y aunque la combinación de propofol con otras drogas como ketamina, benzodiacepinas u opioides permite un descenso de la dosis total administrada no existen evidencias de un aumento en los efectos adversos ni en el grado de satisfacción de los pacientes, con tiempos de recuperación similares en terapias combinadas frente a la administración pura. Así aunque la cantidad de propofol administrada globalmente sea menor son escasos los beneficios respecto a la adición de otras sustancias. De hecho mientras que la asociación con midazolam puede favorecer una menor incidencia de efectos adversos ¹¹¹, la administración con “cocktails” de midazolam, ketamina y pentazocina demuestran una mayor tasa de efectos secundarios ¹¹². Sin embargo, a nivel del endoscopista existe una tendencia a valorar de forma más favorable la calidad de la exploración en endoscopias realizadas bajo polimedicación que con propofol puro ¹¹³.

En relación a los periodos de recuperación y aunque en teoría debería ser más rápida en terapias no combinadas dicho efecto no ha podido ser objetivado en la práctica clínica habitual ¹¹⁴.

La forma de administrar el propofol en terapias combinadas se ejecuta introduciendo primero el fármaco adyuvante; benzodiacepina y/o opioide, y tras un lapso de tiempo iniciar la administración de propofol con ajuste de dosis. Una vez iniciada la sedación con propofol no se recomienda la administración adicional de los otros agentes.

- *Efectos secundarios:*

Desde el año 2002 más de 50.000 pacientes fueron sedados en endoscopia digestiva en Estados Unidos con propofol, demostrando unos índices de seguridad excelentes. El propofol como sedante, administrado por expertos, presenta una incidencia de hipoxemia transitoria entre el 3-7% de las exploraciones y de hipotensión entre el 4-7%, con un tiempo de recuperación completa para el alta desde el final de la exploración entre 14-18 minutos. En un estudio retrospectivo sobre 36.000 endoscopias la tasa de efectos adversos relevantes respiratorios, definidos como apnea o compromiso de la vía aérea que requirió ambú osciló entre el 0.1-0.2%, sin necesidad de intubación orotraqueal, daños permanentes o muertes ¹¹⁵. El estudio más extenso sobre la seguridad del propofol a nivel mundial sobre 521000 pacientes refleja una necesidad de ventilación con ambú del 0.4:1000 para EGD y 0.1:1000 en colonoscopias, casos de intubación orotraqueal, daños neurológicos persistentes y muertes de 4, 1 y 3 pacientes respectivamente y 3 muertes en pacientes con grandes comorbilidades, enfermedad maligna diseminada y politoxicomanía ⁵. No existe un antagonista farmacológico del propofol.

Evidentemente su uso está contraindicado en alergia conocida a alguno de sus excipientes como la proteína de soja.

Las condiciones de manipulado han de ser estrictamente asépticas, incluyendo el uso de viales distintos para cada paciente y su eliminación en caso de

apertura tras cada sesión de endoscopias. Sobrecrecimientos bacterianos con sepsis secundarias y transmisión de hepatitis C han sido comunicadas si no se toman las medidas adecuadas ^{116, 117}.

Podemos agrupar los efectos secundarios del propofol en tres grupos en función de su gravedad:

-Leves: Dolor en el miembro de inyección atribuible a los solventes de la formulación (emulsión lipídica al 10%). Se presenta dolor flebítico venoso en la vía de administración en función del calibre del vaso, la dosis, la concentración y la rapidez de administración. Su incidencia es, en función de estos parámetros, muy variable entre el 19-60% ¹¹⁸. La administración previa de 20-40 mg de lidocaína ha descrito una menor incidencia de este efecto adverso tan frecuente.

-Moderadas: Se produce hipoxemia moderada por empeoramiento de la ventilación al reducirse la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y la adaptación ventilatoria a la hipoxemia a dosis sedantes. Dado que la duración del efecto del propofol es muy breve en pacientes con hipoxemia leve entre 85-90% bastaría con suspender la administración del fármaco y aumentar el caudal de oxígeno complementario hasta su resolución. Si por el contrario se produce una sedación excesiva con apnea u obstrucción de la vía aérea con saturaciones por debajo del 85% maniobras de tracción mentoniana, instauración de tubo de Guedel pueden ser necesarias. Por consenso desaturaciones por debajo del 80% conllevan la suspensión temporal de la exploración y ventilación a presión positiva mediante ambú.

Los efectos cardiovasculares del propofol incluyen el descenso del gasto cardiaco, de las resistencias vasculares periféricas y de la tensión arterial. Mayores tasas de hipotensión se encuentran en personas ancianas, de sexo

femenino, con estado físico deteriorado y con el uso concomitante de otros fármacos ¹¹⁹. El tratamiento de la hipotensión se establecerá reajustando el ritmo de infusión de propofol e iniciando fluidoterapia intravenosa cuando la presión arterial sistólica y/o diastólica descendan más de un 20% respecto a la basal ⁸⁷. La bradicardia (definida como una frecuencia cardiaca menor de 50 lpm) será revertida mediante la administración de atropina ¹²⁰. Otros efectos adversos moderados pueden ser las náuseas y los vómitos durante el procedimiento y el prurito tras el mismo.

-Graves:

- a) Pancreatitis aguda (se especula por hipertrigliceridemia).
- b) Reacciones neuroexcitatorias: Excepcionales $\leq 1\%$. Tienen más probabilidad de aparición en los cambios bruscos y de gran intensidad en cuanto a la concentración tisular de propofol en el tejido cerebral. Son de dos tipos: el predominio *convulsivo* en pacientes con o sin historia de epilepsia previa, que se tratan como todas las crisis generalizadas y cuya aparición varía desde los 33 minutos a los 6 días tras el uso de dicha medicación ¹²¹. Su mecanismo no está aclarado entre otros motivos por las propiedades antiepilépticas de la propia sustancia. La otra forma es la *distónica* tratable mediante biperideno.
- c) Síndrome de infusión del propofol: Se trata de un cuadro grave de aparición brusca, caracterizado por la aparición de acidosis metabólica, bradiarritmias, rabdomiolisis, hiperpotasemia, hiperlipidemia, fallo renal agudo, edema pulmonar agudo y cetonuria. Su etiología es desconocida barajándose el mecanismo anafilactoide como una posible explicación. Otras líneas de investigación apuntan a un defecto en los mecanismos de respiración mitocondrial y un empeoramiento secundario de la

oxigenación tisular ¹²². El aumento plasmático observado en este síndrome de malonil-carnitina y de la C5-acylcarnitina orientan a una inhibición de la betaoxidación por el propofol con el subsiguiente aumento de los ácidos grasos en el plasma ¹²³. La deficiencia de carbohidratos, favorecedora del síndrome, puede explicarse también por lo anterior al ser la lipólisis mitocondrial la fuente principal de energía celular en estas condiciones empeorando el estrés oxidativo. Inicialmente se asoció a administraciones prolongadas de altas dosis ¹²⁴ pero también se han encontrado casos en sedaciones cortas principalmente en niños ¹²⁵. Vernooy et al. describieron como signos prodrómicos a la aparición del síndrome un patrón electrocardiográfico de elevación de ST en derivaciones V1-V3 (*Brugada-like*) como primer indicador del desarrollo de este síndrome ¹²⁶. El cese inmediato de la sedación con propofol y la hemodiálisis para la eliminación del ácido láctico y los metabolitos oxidativos de la sangre son pautas que si se inician precozmente disminuyen la mortalidad de esta complicación.

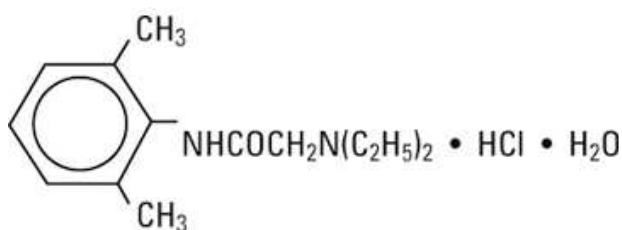
-Lidocaína:

El mecanismo de acción de todos los anestésicos tópicos es el bloqueo de los canales de sodio de las terminaciones neuronales de membrana, produciendo un bloqueo en la conducción sináptica. La unión selectiva del anestésico con el canal de sodio se traduce en un enlentecimiento de la fase de depolarización impidiendo que no se alcance el umbral necesario para la apertura de los canales iónicos y el estímulo se propague a lo largo de la membrana celular. Los anestésicos tópicos más comúnmente empleados en endoscopia digestiva son la benzocaína, tetracaína y lidocaína ¹⁵. Los anestésicos tópicos sobre las

mucosas presentan varias ventajas como su facilidad de aplicación, la obtención de una rápida y eficaz anestesia local, y en general, una corta duración de acción. Es relevante mencionar la elevada absorción sistémica del fármaco aplicado sobre la mucosa ORL, ya que dicha aplicación no eximirá de posible la aparición de efectos adversos sistémicos. Esto es debido a la gran vascularización de la pared posterior de la orofaringe, la extensa área expuesta para su absorción y la excelente difusión de la lidocaína sobre membranas mucosas y tegumentos. Así existen diversas presentaciones farmacológicas para la lidocaína tópica. La forma comercial como aerosol presurizado al 10% permite la administración controlada de dosis por pulverización (10 mg=1). Esto permite el ajuste de dosis en función de la indicación tal y como se describe en su ficha técnica: 20 pulverizaciones en cirugía y obstetricia, 1-5 en odontología y de 4-6 en otorrinolaringología. En cualquier caso es recomendable el ajuste de dosis a la mínima eficaz no sobrepasando el umbral de 3 mg/kg/24 horas.

La lidocaína se define químicamente como 2-dietilamino-2', 6'-dimeilfenilacetamida **[figura 4]** actuando sobre los canales iónicos de sodio en la membrana neuronal impidiendo su depolarización, y en consecuencia, la transmisión del impulso eléctrico promoviendo su acción anestésica. Los mayores niveles plasmáticos, obviando su uso intravenoso, se obtienen de su empleo en los bloqueos intercostales y los menores en administración subcutánea. La fracción plasmática unida a las proteínas depende de la concentración del fármaco en una relación inversa. A concentraciones de 1-4 mcg por mililitro del 60-80% de la lidocaína está unido a proteínas. Otro factor es la concentración de alfa-1-glicoproteína plasmática.

FIGURA 4. Estructura química de la lidocaína



La lidocaína presenta una capacidad para difundir a través de barrera hematoencefálica y placentaria, presumiblemente por perfusión pasiva. Se considera un fármaco del grupo B en relación a su relación con el embarazo. Su eliminación es principalmente hepática y los metabolitos y la lidocaína intacta son excretadas por los riñones. Su biotransformación incluye N-dealkilación oxidativa, hidroxilación, ruptura del anillo del grupo amida y conjugación. La N-dealkilación es la forma principal con la producción de metabolitos como la glicinaxilida y la monoetilglicinaxilida. La actuación de ambos metabolitos es similar, pero menos potentes que la lidocaína. Aproximadamente el 90% de la lidocaína se excreta como metabolitos y menos del 10% en forma intacta. A nivel urinario el principal metabolito es una forma conjugada de la 4-hiroxi-2,6-dimetilalanina.

La vida media de la lidocaína tras aplicarla en bolo intravenoso es típicamente de 1,5-2 horas. Debido a la tasa rápida por la cual la lidocaína es metabolizada cualquier condición que afecta a la función hepática puede alterar su farmacocinética. En pacientes con cirrosis hepática la vida media puede prolongarse hasta dos veces. Sin embargo la insuficiencia renal, aunque no modifique el metabolismo de la lidocaína, promueve el incremento de los metabolitos intermedios. Factores como la acidosis y el uso de estimulantes o depresores del sistema nervioso central pueden alterar la respuesta prevista a la lidocaína.

Además de un papel anestésico la lidocaína tiene un valor importante como fármaco antiarrítmico, siendo el ejemplo paradigmático de los antiarrítmicos de la clase IB. La acción electrofisiológica principal de la lidocaína es la depresión de la despolarización diastólica espontánea de la fase 4. Esta depresión causa una disminución de la automaticidad de los marcapasos ventriculares ectópicos e incrementa el umbral de la fibrilación ventricular. La lidocaína es más efectiva en la presencia de un nivel de potasio sérico normal; por consiguiente en presencia de hipopotasemia, los niveles de potasio han de ser previamente corregidos para obtener el máximo beneficio de la lidocaína. Se considera el antiarrítmico de elección para la supresión de las arritmias ventriculares en el infarto agudo de miocardio y en las cirugías cardíacas.

Los beneficios de la anestesia tópica faríngea con lidocaína en endoscopia digestiva han sido ampliamente validados. En ausencia de sedación, la anestesia tópica faríngea suprime el reflejo nauseoso. En un estudio de valoración dosis-respuesta Mulcahy et al valoró la tolerancia ante las EGD de pacientes en los que se aplicaban dosis de entre 30-100 mg de lidocaína en spray. Aunque la valoración de la satisfacción entre los grupos demostró diferencias significativas en cuanto a una mejor tolerancia percibida por el paciente, no se encontraron diferencias ni en los niveles de satisfacción ni en una mayor predisposición a realizarse la prueba bajo anestesia tópica con las distintas pautas ¹²⁷. La ausencia de diferencias relevantes entre las distintas dosis no es un aspecto superficial ya que este grupo de fármacos no están exentos de riesgos. Se han identificado factores predictores de un aumento de respuesta a la anestesia faríngea con una mejor respuesta a la aplicación de este tipo de anestésico en subgrupos de pacientes con índice de Mallampati elevado. La morfología oclusiva de la orofaringe con un mayor índice de

fricción del endoscopio sobre la pared posterior y los pilares amigdalinos puede ser una explicación del beneficio observado en estos subgrupos ¹²⁸. De especial interés resulta el estudio español que sobre 109 pacientes aplicando 50 mg de lidocaína tópica en spray obtuvieron, sin efectos adversos significativos, una mejor valoración en la satisfacción general a la EGD en el subgrupo de pacientes con clases de Mallampati III y IV no apreciándose diferencias por el paciente en las clases menores ¹⁰. De forma anecdótica, y en relación a la hipnosis, se ha descrito como la realización de las EGD bajo esta modalidad añadiendo anestesia tópica producía menor agitación percibida a la exploración que la EGD sedada con midazolam ¹²⁹. A pesar de lo cual en dicho estudio se reconocía una peor valoración global a la exploración por parte del paciente, del endoscopista y menor amnesia que con la benzodiacepina habitual.

La utilidad de la lidocaína en las EGD con pautas de sedación clásica ha sido demostrada en un metanálisis reciente ¹². En dicho estudio que analizaba 53 estudios, cinco de los cuales eran ensayos clínicos aleatorizados y randomizados, sobre un total de 491 pacientes se demostraba como la aplicación de anestesia tópica sobre pautas basadas en benzodiacepinas con o sin opiáceos mejoraban la tolerancia y satisfacción con OR 1,88 (CI 1,13-3,12). Adicionalmente los endoscopistas referían una mayor “facilidad” en la consecución de los objetivos básicos de la endoscopia con un OR de 2,6 (CI 1,63-4,17). En dicho estudio se encontraba una gran heterogeneidad en los ensayos clínicos analizados en relación a la definición empleada de endoscopia “bien tolerada”. Además entre los estudios existían grandes variaciones en cuanto a la proporción de pacientes en cada grupo de puntuación. La tasa de menor tolerancia óptima a la EGD bajo sedación con

anestesia tópica reportada se sitúa en el 55% y la mayor en 96%. Esto es debido principalmente a la heterogeneidad de los protocolos de sedación empleados entre los distintos estudios. En general los mejores resultados se obtuvieron en los estudios en los que se aplicó una mayor dosis de fármacos intravenosos de forma asociada (benzodiacepina con opiáceo). En este metanálisis no se analiza por separado los pacientes con índice de Mallampati mayor por lo que no es posible establecer si dicho subgrupo conserva su “ventaja” respecto a pacientes no sedados.

Resultados interesantes se ofrecen en un estudio finlandés doble ciego que comparaba la tolerancia a las EGD de tres grupos: el primero recibía midazolam, el segundo placebo y lidocaína en spray y el tercero ambos placebos. Los mejores resultados respecto a amnesia, predisposición a repetirse la exploración y facilidad a la intubación se obtuvieron en el grupo con benzodiacepinas, sin embargo este grupo obtuvo peores valoraciones por el endoscopista en lo referente a completar los objetivos de la exploración y dificultad percibida por el endoscopista a favor del grupo en el que sólo se administraba la lidocaína ¹³⁰.

En la actualidad sólo existe un estudio que relacione la aplicación de lidocaína tópica faríngea en endoscopia digestiva alta bajo sedación con propofol ¹³¹. En dicho estudio los autores valoraron sobre 300 pacientes como la aplicación de 40 mg de lidocaína tópica previa a la exploración disminuían el número de reflejos nauseosos sin correlacionarse con una mayor satisfacción por parte del paciente o del endoscopista realizador.

No existen diferencias significativas en cuanto a la eficacia de los distintos anestésicos locales ni en su forma de administración. Smith et al demostraron como la administración en pulverización de spray o en colutorio no modificaba

la eficacia, el sabor o la tolerancia subjetiva al paso del endoscopio ¹³². Sin embargo, formas especiales de preparación como la lidocaína viscosa han demostrado una menor eficacia respecto a la aplicación en spray respecto a los índices de satisfacción de pacientes y endoscopistas. Por ello la aplicación de los distintos anestésicos en forma de spray dosificador es actualmente el método de administración indicado para la anestesia tópica en procedimientos endoscópicos.

La utilidad de la lidocaína y de los beneficios derivados de la anestesia tópica es bien conocida fuera del ámbito de endoscopia digestiva. Maniobras como la fibrobroncoscopia, la endoscopia nasosinusal o la intubación orotraqueal se ven claramente favorecidas con el empleo a las dosis adecuadas de anestésicos tópicos ¹³³. Los efectos de la lidocaína han demostrado en el reciente metanálisis de Kuo et al, en el que se incluyeron 5 ensayos clínicos aleatorizados, apreciando una reducción significativa de las molestias y el dolor de más del 57% respecto a controles en la maniobra habitual de canalización de las sondas nasogástricas. Este acto médico, uno de los más frecuentes en la práctica clínica diaria, se ve favorecido por el empleo sistemático de lidocaína propugnando los autores a su uso rutinario salvo contraindicación expresa ¹³⁴. Sin embargo, como en el ámbito de la gastroenterología, ni las dosis ni la concentración ideal para estos procedimientos ha sido estandarizada.

Las *reacciones adversas* más comunes son dosis-dependientes como consecuencia de la absorción o inyección sistémica del fármaco por lo que son excepcionales en las formas de administración tópica. Se ha especulado como el riesgo de aspiración puede estar incrementado en endoscopias sedadas con anestésicos tópicos. Evidencias de aspiración radiológica se documentaron en

16 de 65 EGD bajo sedación, definiendo los autores como hipótesis probable la co-administración de lidocaína como factor cooperador principal en su desarrollo ¹³⁵. Sin embargo no existen evidencias suficientes para establecer recomendaciones al respecto.

Sistema nervioso central: Por lo general se manifiestan por excitación o depresión como nerviosismo, euforia, aprensión, confusión, vértigos, tinitus, somnolencia, visión borrosa, vómitos, distermia, temblor, tics, convulsiones, inconsciencia y depresión respiratoria. Las manifestaciones por excitación pueden ser muy breves, o incluso no suceder, con los que las primeras manifestaciones puede ser una somnolencia rápidamente progresiva hasta el coma y la parada respiratoria. Las formulaciones para aplicación tópica no están tampoco exentas de estos riesgos ¹³⁶.

Sistema cardiovascular: Usualmente depresoras manifestadas por bradicardia, hipotensión y parada cardíaca.

Alérgicas: Manifestadas en relación a alergias conocidas a los anestésicos comunes con grupo amida. Se caracterizan por urticaria, edema o reacciones anafilácticas clásicas ¹³⁷. La alergia a la lidocaína es extremadamente rara ¹³⁸.

Metahemoglobinemia: El conocimiento de esta complicación infrecuente es esencial para los especialistas médicos que emplean habitualmente anestésicos tópicos ¹³⁹. Byrne et al publicaron una serie de 5 casos de metahemoglobinemia significativa tras el empleo sistemático de cetacaina en pacientes sometidos a CPRE ¹⁴⁰. Es un trastorno caracterizado por el paso de hemoglobina con hierro en forma ferrosa a férrica mediante un proceso de oxidación directa ocasionado por alteraciones congénitas o adquiridas; inducido por medicaciones como los anestésicos tópicos tipo benzocaína (el más frecuente) ¹⁴¹, tetracaína o lidocaína (excepcional). Esta forma oxidada de

hemoglobina férrica se encuentra habitualmente en proporción menor al 1% en la sangre habitual y no suele superar el 2%. La metahemoglobina no es capaz de realizar un transporte eficaz de oxígeno a los tejidos con la consecuente hipoxia tisular secundaria ¹⁴². La deficiencia de NADH reductasa, piruvato kinasa o el déficit de glucosa-6-fosfodiesterasa son factores genéticos de riesgo para el desarrollo de la forma inducida por medicamentos, así pues los anestésicos tópicos habituales han de ser evitados en dichas condiciones ¹⁴³. Los signos y síntomas dependerán de las comorbilidades previas del paciente, especialmente de la presencia de comorbilidades cardiopulmonares y anemia que agraven los síntomas a la misma concentración de metahemoglobina, y de la concentración de hemoglobina oxidada ¹⁴⁴. Niveles entre 10-20% son, por lo general, bien tolerados. Entre 10-15% aparece la cianosis y entre 15-20% se acompaña de dolor de cabeza, letargia, debilidad, mareo y taquicardia. Concentraciones mayores del 45% representan un riesgo vital real en pacientes sanos con disnea, cianosis, convulsiones, coma, arritmias y shock. Niveles mayores del 70% presentan una elevada mortalidad.

Se ha de sospechar esta condición en cualquier paciente que desarrolle cianosis tras la administración de anestesia tópica faríngea, en especial benzocaína. Típicamente el aumento de la concentración de oxigenoterapia no mejorará la cianosis y la saturación de oxígeno no reflejará el estado real de hipoxia tisular dado que el perfil de absorción del espectro de infrarrojos de la hemoglobina y metahemoglobina es el mismo. El diagnóstico será confirmado mediante determinación en muestra de sangre arterial de la concentración de metahemoglobina ¹⁴⁵.

El tratamiento es innecesario en la mayoría de casos leves, ya que se resuelve de forma espontánea. En el caso de confirmación con sintomatología o altas

concentraciones de metahemoglobina se instaurará tratamiento con la infusión durante 3-5 minutos de azul de metileno intravenoso a razón de 1-2 mg/kg ¹⁴³. Los efectos secundarios de este fármaco pueden ser la cefalea, las náuseas, los vómitos, el dolor de cabeza, dolor abdominal, confusión, somnolencia, diaforesis y las alteraciones en la tensión arterial ¹⁴⁶. La metahemoglobina se reduce de forma rápida y eficaz pero el paciente ha de permanecer en observación en unidad de cuidados intensivos por el posible riesgo de recurrencia de los síntomas con necesidad de infusiones repetidas horarias si así se precisara. La dosis total administrada no ha de superar los 7 mg/kg por el riesgo de reacción paradójica con inducción de metahemoglobinemia severa. Se realizarán controles a las 2 y 8 horas para establecer un margen de seguridad adecuado de la recidiva.

El azul de metileno no ha de administrarse en presencia de déficit conocido de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa en los que el tratamiento será la transfusión y/o hemodiálisis, y tampoco en el déficit de NADH reductasa por el riesgo de precipitación de crisis hemolítica ¹⁴³. También su uso está limitado en pacientes con insuficiencia renal.

-Otros agentes en sedación endoscópica:

- ❖ **Etomidato:** Fármaco hipnótico utilizado habitualmente en la inducción de la anestesia general. Es de acción rápida y duración corta caracterizándose por mantener la estabilidad hemodinámica del paciente. Tiene un alto volumen de distribución, se liga a proteínas en un 75% y se metaboliza en el hígado. Tiene una vida media de 15 minutos. Su mecanismo de acción fundamental se realiza a nivel de los receptores GABA produciendo una disminución de consciencia sin

impacto significativo sobre el inotropismo miocárdico, con un ligero aumento de la poscarga y manteniendo el baroreflejo. Como ocurre con otros hipnóticos el etomidato deprime la función respiratoria pudiendo provocar apnea. Disminuye las presiones intraocular e intracraneal y en administración continua inhibe la esteroidogénesis provocando insuficiencia suprarrenal. Su utilidad para la sedación en endoscopia digestiva se limita a la sedación profunda en pacientes cardiopatas con función cardíaca muy deprimida y en pacientes inestables hemodinámicamente. Se presenta en ampollas de 10 ml con 20 mg cada una (2 mg/ml). La dosis empleada en sedación es de 0,1-0,2 mg/kg.

- ❖ **Ketamina:** La ketamina antagoniza los receptores N-metil-D-aspartato del sistema nervioso central y se une a los receptores opiáceos. Inhibe por tanto la acción del glutamato que es un potente neurotransmisor excitatorio. Es un fármaco liposoluble de acción ultracorta y se asocia débilmente a las proteínas plasmáticas. Tiene una semivida de distribución de 15 minutos que rige su actividad como anestésico. Su semivida de eliminación, unas dos horas, es la responsable de los fenómenos tardíos alucinatorios que presentan los enfermos al despertarse. Se distribuye por el tejido adiposo y se puede acumular tras administraciones repetidas. Tiene un metabolismo hepático convirtiéndose en norketamina, metabolito 5 veces menos potente que la forma inicial. La ketamina produce la llamada “amnesia disociativa”, es decir la disociación del sistema límbico sobre el tálamo cortical. Clínicamente se traduce en un estado cataléptico totalmente ausente, con ojos abiertos, con amnesia y analgesia potente. La ketamina inhibe

la recaptación post-sináptica de catecolaminas, aumentando el gasto cardiaco, la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Es broncodilatadora, produce sialorrea franca, no deprime la función respiratoria y conserva el tono de los músculos faringoglóticos, aunque se debe proteger la vía aérea en caso de estómago lleno. Este fármaco se utiliza como inductor anestésico en pacientes en estado de shock, con broncoespasmo severo y cuando los medios de anestesia no son los adecuados: no se dispone de soporte ventilatorio o de oxigenoterapia. Está contraindicado en cardiópatas, hipertensión intracraneal, tirotoxicosis, glaucoma y enfermos psiquiátricos. Se puede administrar en forma intramuscular o intravenosa. La dosis para la sedación es de 0,5 mg/kg, por vía intramuscular se eleva a 3 mg/kg. Su duración de efecto es de 15 minutos. En endoscopia se ha empleado extensamente en niños, a menudo asociada a otras, por las limitaciones impuestas por la FDA al uso de propofol. Gilger et al evaluaron en 402 endoscopias pediátricas en las que se emplearon mezclas de midazolam, ketamina y meperidina ¹⁴⁷. Los autores encontraron que la combinación de ketamina y midazolam presentaba una adecuada tasa de sedación con una reducción de la tasa de efectos adversos respecto otras combinaciones. La administración intramuscular de ketamina como agente único fue también valorada en niños en un pequeño estudio con resultados discretos demostrando una elevada tasa de fallos ¹⁴⁸. Por su parte Kilberg et al en su estudio demostró que la capacidad hipnótica para la sedación endoscópica no se limita a niños ampliando la experiencia a adultos ¹⁴⁹. La ketamina también ha demostrado ser un buen fármaco coadyuvante, asociado a los fármacos habituales, en

técnicas de endoscopia avanzada como la ecoendoscopia y la CPRE proporcionando un adecuado control del nivel de sedación en determinados pacientes ¹⁵⁰.

- ❖ **Fospropofol:** El fospropofol es el profármaco de carácter hidrosoluble del propofol. Actualmente en estado de evaluación para los procedimientos diagnósticos y terapéuticos fundamentalmente enfocados a la sedación de corta duración, ofrece resultados preliminares prometedores. Es hidrolizado de forma rápida a su principio activo liberando el propofol en el torrente circulatorio. Sin embargo su “éxito” radica en la cinética previsible y homogénea de dicha liberación. Así, y al contrario de la forma “en pico” de la concentración plasmática al aplicarse en bolos en la forma tradicional, el fospropofol ofrecerá niveles homogéneos y constantes en su concentración plasmática con ascensos y descensos suaves y progresivos y no bruscos como su forma activa. Esto repercutirá directamente en una uniformidad en el grado de sedación con administraciones en dosis única y una menor incidencia de efectos adversos al obviar el efecto de “concentración pico” de la forma liposoluble. Actualmente en fase III sólo un estudio de valoración óptima de dosis para colonoscopias ha sido publicado en la literatura. En el mismo Cohen et al. estudiaron distintas dosis de fospropofol y las compararon en términos de niveles de sedación, rapidez de acción, requerimientos de dosis extras, necesidad de ventilación asistida, tiempo de recuperación, y satisfacción del endoscopista y del paciente ¹⁵¹. Los mejores resultados para mantener el balance de eficacia-seguridad se obtuvieron con dosis de 6,5 mg/kg. La Asociación Americana de Anestesiología ha recomendado a la FDA que mantenga el mismo aviso

en el etiquetado como en el propofol, de cara a su futura comercialización, de que su uso ha de estar restringido a médicos anestesiólogos por su potencial riesgo de inducción de un estado de anestesia general.

❖ **Droperidol:** Es un agente neuroléptico de la misma clase que el haloperidol con efectos sedantes. Ensayos randomizados han demostrado la eficacia del droperidol en pacientes sometidos a endoscopia terapéutica, particularmente en los casos de sedación difícil^{152, 153}. La FDA sólo autoriza el empleo del droperidol cuando los agentes de sedación de primera línea fracasan³⁶. Las contraindicaciones para su uso son la prolongación del intervalo QT, y en todas aquellas circunstancias predisponentes a la misma como son la insuficiencia cardiaca congestiva, la bradicardia, el uso de diuréticos, la cardiopatía hipertrófica, la hipomagnesemia, la hipopotasemia, la edad avanzada, el uso de alcohol, opiáceos, benzodiazepinas y anestésicos inhalados¹⁵⁴. El droperidol se ha de iniciar a bajas dosis e ir ajustando la dosis adecuada de forma lenta y progresiva, en general en adultos la dosis inicial no superará los 2,5 mg con incremento progresivo en alícuotas de 1,25 mg. Como precaución y tras su uso se recomienda la monitorización mediante electrocardiografía 2-3 horas tras su administración.

Ile. Complicaciones de la sedación en endoscopia digestiva.

Prevención y tratamiento:

Las tasas de complicaciones en endoscopia digestiva varían ampliamente según las series consultadas. Un estudio escocés comunicó una

mortalidad en las EGD de 153 pacientes sobre un total de 33.854. El 90% de dichas muertes sucedieron en pacientes con $ASA \geq 3$ ¹⁵⁵. En un estudio multicéntrico la mortalidad global en endoscopias sobre 650.000 pacientes sólo se produjo en 4 casos, de los cuales sólo uno fue relacionado con la sedación, con ello la tasa de mortalidad asociada a la anestesia es del 0,0002% ⁵. Es destacable que en este trabajo sólo se cuenta con pacientes ambulatorios excluyendo pacientes ingresados o CPRE donde es previsible una mayor incidencia de complicaciones.

En términos de morbilidad cardiopulmonar un comité especial de la ASGE sitúa la incidencia de tales complicaciones en el 0,54% ¹⁵⁶. Un estudio reciente multicéntrico sobre 646.080 pacientes disminuía dicho porcentaje al 0,01% para la colonoscopia y diez veces más, el 0,1% para la necesidad de ventilación con ambú, en la EGD ⁵. La intubación orotraqueal sólo fue necesaria en 3 pacientes, de los cuales sólo uno experimentó daño neurológico hipoxémico.

-Complicaciones respiratorias:

⇒ Hipoxemia:

Se considera hipoxemia a la disminución del valor de la saturación de oxígeno periférica ($SatO_2$) por debajo de 90% o descenso mayor del 4% respecto a la medición basal. Su incidencia oscila entre el 10-70%, en función del tipo de población analizada, el nivel de sedación empleado y el procedimiento endoscópico. Se trata de una complicación potencialmente evitable derivada inicialmente de una depresión respiratoria secundaria a una inadecuada y/o excesiva sedación; la consecuencia inmediata de la depresión respiratoria es la

hipoventilación, que según la intensidad y duración puede o no terminar produciendo hipoxemia. El extremo más grave sería la aparición de apnea.

El método empleado de forma estandarizada para la monitorización de la oxigenación del paciente es la pulsioximetría. Sin embargo, la medición de hipoxemia por el pulsioxímetro ocurre en un plazo de tiempo posterior a la hipoventilación y, cuando aparece, puede ser ya grave. La capnografía resulta mucho más útil y más precoz para la detección de problemas en la ventilación del paciente por sedación excesiva. En este sentido, es fundamental prever la posibilidad de una “profundización” inadvertida de la sedación, reconociendo anticipadamente los signos que indican un plano de sedación más allá del previsto, como son la incapacidad de comunicación y la falta de respuesta a estímulos. Por otra parte, no hay que olvidar que en la secuencia de acontecimientos, el problema principal previo a la hipoxemia es la hipoventilación. La vigilancia clínica estrecha, manteniendo el contacto con el paciente, será el mejor monitor de hipoventilación junto con el capnógrafo.

Siendo la depresión respiratoria, y por tanto la hipoventilación la causa principal de la hipoxemia, encontramos factores relacionados evitables.

Relacionados con la administración de agentes sedantes:

- La sobredosificación tanto en dosis total como en la relativa para el peso del paciente, las dosis repetidas inadecuadas por desconocimiento de la vida media de los fármacos, la mala utilización de las bombas de infusión.
- Las terapias de combinación con varios fármacos.
- La infusión al mismo nivel independientemente del momento de la exploración (p. ej., exploración finalizándose con mínimo estímulo doloroso).

Relacionados con el paciente:

-Aumento de sensibilidad a los efectos de fármacos depresores del sistema nervioso central por predisposición individual (historia previa de dificultades anestésicas, despertar prolongado o despertar intraoperatorio) o alteración previa del nivel de consciencia (demencia).

-Comorbilidades: el grado de comorbilidad cuantificado mediante la clasificación de ASA es el factor más determinante para el desarrollo de hipoxemia, sobre todo en presencia de patologías que alteren la farmacocinética de los anestésicos y faciliten su acumulación. También patologías previas cardiopulmonares que debilitan la respuesta adaptativa del individuo a la infusión de fármacos sedantes. Destacan también la anemia y el síndrome de apnea obstructiva del sueño en este grupo.

-Consumo habitual de drogas, alcohol o fármacos sobre el sistema nervioso.

-En sujetos de bajo riesgo ($ASA \leq II$) los factores más importantes son la edad, la obesidad y la administración de fármacos opiáceos, en especial meperidina.

Relacionados con el procedimiento:

-Ocupación accidental de la vía aérea o intubación esofágica difícil.

-Duración prolongada del procedimiento o carácter avanzado del mismo (ecoendoscopia y CPRE).

-Posiciones no fisiológicas que dificultan la ventilación.

-Sangrado activo del tracto digestivo superior.

La medida más importante para prevenir la hipoxemia es la individualización de la sedación para evitar la sobredosis, ajustando la medicación de los fármacos empleados a las características de cada procedimiento y a los requerimientos de cada paciente.

Por otra parte, tanto la Sociedad Americana de Gastroenterología como de Anestesiología recomiendan la administración de oxígeno suplementario a los

pacientes sometidos a procedimientos bajo sedación con mayor énfasis en los de edad avanzada y mayor grado de comorbilidad. Esta medida disminuye el riesgo y la severidad de la hipoxemia durante la sedación profunda. Pese a este consenso hay escasos estudios que demuestren que su utilización disminuya la incidencia de complicaciones cardiopulmonares en pacientes monitorizados con pulsioximetría.

Desde el punto de vista terapéutico se debe interrumpir en presencia de desaturación la administración de fármacos sedantes y, transitoriamente si la desaturación es grave, el procedimiento endoscópico hasta revertir la situación. Es precisa la estimulación del paciente para que en caso de comunicación activa realice respiraciones profundas bajo el aumento del caudal de oxígeno suplementario que le está siendo administrado.

Si esta medida no fuera suficiente habría que descartar la obstrucción de la vía aérea. En ese caso es preciso liberar la misma (aspiración de secreciones, extracción del endoscopio) y proceder a maniobras de tracción mandibular, maniobra frente-mentón o colocación de tubo de Guedel de tamaño adecuado. Si la situación revierte se puede continuar la exploración endoscópica con seguridad, en caso contrario se comenzaría la ventilación a presión positiva con oxígeno suplementario preferentemente con ambú. En este caso, y en el caso de realizar la sedación con agentes como benzodiazepinas y opiáceos se proporcionarían los antídotos pertinentes a las dosis recomendadas (ver IId).

En los casos en los que se precise soporte vital básico habrá que considerar la necesidad de suspender el procedimiento endoscópico. Si pese a la administración de revertidores aparecen complicaciones hemodinámicas o no se consigue un adecuado control de la vía aérea se debe descartar una complicación propia del procedimiento endoscópico y a continuación solicitar

la asistencia de personal de referencia en caso de emergencia establecida (anestesiólogo ó intensivista).

Cuando la hipoxemia se presenta avanzada la exploración, especialmente cuando no ha existido sobrededación, se debe descartar la aparición de atelectasias pulmonares favorecidas por la posición, así el decúbito supino disminuye la capacidad funcional residual por el peso de las vísceras abdominales y la distensión intestinal sobretodo en pacientes con sobrepeso y exploraciones prolongadas.

⇒ Laringoespasmó:

Consiste en la obstrucción de la vía aérea superior por un espasmo reflejo de la musculatura glótica que ocasiona el cierre de las cuerdas vocales impidiendo la ventilación. Es secundario a la manipulación con una sedación excesivamente superficial, a la intubación inadvertida de la vía aérea con el endoscopio o al paso de secreciones o regurgitación del contenido digestivo hacia las cuerdas vocales. Es más frecuente en pacientes pediátricos y fumadores. Su manifestación clínica es el estridor. En los casos graves se aprecia la práctica desaparición en la auscultación de los ruidos respiratorios junto con un movimiento ventilatorio paradójico del abdomen y el tórax. La incidencia de presentación grave es de 1-2/1000 procedimientos.

La primera medida terapéutica es interrumpir la exploración y rescatar la ventilación con la apertura y liberación de la orofaringe, la tracción del mentón y apoyo mediante ventilación a presión positiva (si fuera posible con presión positiva telespiratoria) con ambú. En pacientes agitados será mucho más sencillo si se profundiza el nivel de sedación con propofol o midazolam. Si las medidas anteriores son insuficientes y aparece hipercapnia, cianosis o desaturación, se ha de administrar un relajante neuromuscular de acción corta

para relajar las cuerdas vocales. El más empleado es la succinilcolina dosis de 0,15-0,30 mg/kg. Si persiste la situación es mandatorio la intubación orotraqueal con hipnótico y miorelajante. El paciente ha de ser vigilado en la unidad de críticos por la posible aparición de edema pulmonar postobstructivo como complicación, que incluso puede aparecer tras varias horas de la resolución del laringoespasma.

⇒ Broncoespasmo:

El broncoespasmo se produce por la contracción de la musculatura lisa de la vía aérea de pequeño calibre. En la auscultación pulmonar se manifiesta por sibilantes y en el capnograma por una elongación del periodo espiratorio. Es más frecuente en pacientes con patología pulmonar previa, especialmente asmáticos o con hiperreactividad bronquial. Sus causas son variables: sensibilidad a fármacos liberadores de histamina, reflejo ante la sedación superficial, aspiración de secreciones o fluidos. En ancianos y cardiopatas se ha de descartar el edema agudo de pulmón como responsable de la clínica.

Su tratamiento inicial consiste en eliminar el factor desencadenante, si se identifica, y cualquier obstrucción de la vía aérea, ventilación manual con ambú y oxígeno al 100%, valoración del grado de sedación (generalmente inadecuado) y, en última instancia, administrar β -adrenérgicos y corticoides en forma de aerosoles.

⇒ Aspiración pulmonar:

La broncoaspiración se define como el paso de sustancias de la oro/hipofaringe a las vías respiratorias inferiores. El material aspirado puede alcanzar la vía aérea bien de forma activa por vómitos o pasiva por regurgitaciones durante la endoscopia alta o baja. El primer mecanismo estaría implicado principalmente en pacientes con estómago lleno o sangrado activo, mientras que el segundo,

más silente, dependería más de la depresión del nivel de consciencia y la disminución de los reflejos de deglución mediante el reflejo faríngeo y de la protección de la vía aérea o reflejo tusígeno. Un mecanismo relacionado pero no demostrado, y controvertido, es la posible implicación de la anestesia tópica faríngea en una mayor tasa de aspiración por bloqueo de ambos reflejos.

Por otra parte, dependiendo del volumen y la naturaleza del aspirado (pH y presencia de partículas), la frecuencia de aspiración, el nivel de contaminación bacteriana del material y el estado clínico del paciente, la aspiración puede producir desde una mínima lesión asintomática inadvertida a un amplio abanico de patologías que comprende la neumonitis por aspiración, el broncoespasmo, el síndrome de Mendelson (lesión química pulmonar aguda causada por la aspiración de contenido ácido gástrico estéril, normalmente regurgitado), neumonía por aspiración, abscesos pulmonares, empiema, neumonía lipóidea exógena, enfisema, fibrosis intersticial crónica, neumonía por micobacterias y síndrome de distrés respiratorio.

La gravedad de la lesión pulmonar aumenta a medida que disminuye el pH y se incrementa el volumen del aspirado, de forma que con cantidades mayores de 0,3 ml/kg (20-25 ml en adultos) y con un pH menor de 2,5 se puede desarrollar neumonitis. Si además el material aspirado estaba contaminado, los mecanismos tusígenos y la actividad ciliar disminuida y la inmunidad del paciente comprometida, el desarrollo de neumonía clínica se aproxima al 100% de los casos.

La morbi-mortalidad de la neumonía por aspiración es muy elevada, en torno a un 40-70%, cuando se trata de líquidos con un pH menor de 2,5 y mayor aún si se trata de material altamente contaminado como en obstrucciones intestinales. Entre los factores que favorecen su aparición destacan:

- Situaciones de «estómago lleno» o ausencia de ayunas.
- Factores que enlentecen el vaciamiento gástrico y/o favorecen el reflujo gastroesofágico (gestación, obesidad, diabetes mellitus, íleo, hernia de hiato, obstrucción intestinal, dispepsia dismotilidad) y patologías esofágicas que produzcan disfagia.
- Alteración del nivel de consciencia o falta de colaboración del paciente.
- Vía aérea de difícil manejo.
- Presencia de sonda nasogástrica o alimentación enteral por sonda.
- Exploración endoscópica urgente.
- Ecoendoscopia alta.

De esta forma se entiende la importancia del ayuno previo a la exploración, se describe un tiempo de ayuno mínimo en función del tipo de alimento ingerido para definir un umbral de seguridad frente a la aspiración **[tabla 9]** ¹⁵⁷. A pesar de todo, no está justificado el empleo sistemático de antiácidos, antieméticos ni anticolinérgicos que disminuyan la secreción ácida o disminuyan el peristaltismo previas a las exploraciones endoscópicas.

Tabla 9. Recomendaciones de ayuno mínimo previo a exploraciones en endoscopia digestiva (ASA/ASGE)

Tipo de alimento	Ayuno mínimo
Líquidos claros*	2 h
Leche materna	4 h
Fórmulas infantiles	6 h
Leche no humana	6-8 h
Comida ligera sin grasas	6 h
Comida con grasas	8 h
* agua, zumos de frutas sin pulpa, té claro, café negro, bebidas carbonatadas sin azúcar	
<i>Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: a report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Preoperative Fasting. Anesthesiology, 1999. 90(3): p. 896-905.</i>	

En situaciones de urgencia en que no pueda asegurarse este ayuno, exista sangrado digestivo activo, exploraciones prolongadas bajo sedación profunda en que la vía aérea no esté accesible o ciertas circunstancias especiales de los pacientes que aumenten el riesgo de aspiración, lo conveniente es asegurar la vía aérea desde el principio realizando el procedimiento bajo anestesia general con intubación endotraqueal.

En caso de sospecha o certeza de broncoaspiración, la secuencia de actuación será:

1. Aspiración de la vía aérea identificando la naturaleza del material aspirado
2. Administración de oxigenoterapia a alta concentración mediante mascarilla facial.
3. Valoración de la situación clínica con especial atención a la cardiopulmonar. Si se produce hipoxemia y/o hipercapnia que no se corrigen, aumento del trabajo respiratorio o hemorragia activa se ha de valorar la intubación orotraqueal y la ventilación mecánica.
4. Según la indicación de la exploración y la evolución clínica del paciente considerar la suspensión de la misma o la continuación bajo protección de la vía aérea.
5. Mantener al paciente bajo vigilancia 12-24 horas. El tratamiento empírico con antibióticos está discutido. En principio ha de reservarse a aquellas situaciones donde aparezcan signos clínicos de infección como fiebre o leucocitosis y radiológicos como consolidación pulmonar.

-Reacciones alérgicas:

El registro sobre alergias conocidas del paciente ha de ser uno de los requisitos fundamentales en la valoración previa a la endoscopia de todo paciente. Las sustancias que están implicadas en los mecanismos alérgicos con mayor frecuencia son:

- a. Sedantes y anestésicos: los más importantes son el grupo de los relajantes musculares que son los responsables del 70-80% de los casos. Con frecuencia no es necesaria una exposición previa para que se produzca una sensibilización ya que los grupos de amonio terciario y cuaternario que poseen, responsables de las reacciones alérgicas, están presentes ampliamente en otros fármacos, cosméticos, tintes de pelo, alimentos, etc. con los que los pacientes han entrado en contacto previamente. Además un 10-15% de las reacciones que pueden producir son de tipo anafilactoide, por liberación de histamina no específica. Otras sustancias implicadas son el propofol (1/60000) y el pentotal (1/30000) y los derivados opiáceos, fundamentalmente la morfina y la meperidina por liberación de histamina no inmunológica. No hay una clara evidencia que justifique la omisión del empleo de propofol en sujetos con alergia al huevo o la soja.
- b. Anestésicos locales: los de tipo amida (lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, ropivacaína, levobupivacaína) son bastante seguros y raramente producen reacciones alérgicas. En cambio los de tipo éster (procaína, clorprocaína, tetracaína, benzocaína) sí se relacionan con una mayor frecuencia, tanto por sí mismos como por sus metabolitos

- (derivados del ácido paraminobenzoico) o por sus conservantes y estabilizadores añadidos (metilparabén).
- c. Antibióticos: Los implicados con más frecuencia son los betalactámicos y aminoglucósidos.
 - d. Coloides: Sobre todo dextranos y gelatinas, con una incidencia de reacciones alérgicas del 0,3%. Los almidones son los más seguros a este respecto.
 - e. Derivados del látex: Existen grupos de riesgo para el desarrollo de alergia al látex como el personal sanitario, pacientes con defectos del tubo neural (meningocele, mielomeningocele, espina bífida) o del aparato urogenital que precisen sondajes crónicos, pacientes atópicos, pacientes con múltiples intervenciones quirúrgicas, pacientes con síntomas cutáneos al contacto habitual con materiales plásticos, alérgicos al kiwi o con alergias en entorno intrahospitalario de etiología no aclarada.
 - f. Contrastes yodados: Empleados en procedimientos endoscópicos con fluoroscopia. En sujetos alérgicos al yodo pueden producir una reacción de gravedad variable a los 5-10 minutos de su administración, especialmente si ésta es intravenosa. Los sujetos con asma, alergia a tintes o al marisco de concha tendrían una mayor susceptibilidad. Se ha de establecer, en caso obligatorio de uso en pacientes con reacciones anafilactoides previas a contrastes yodados, medidas profilácticas con la administración previa de corticoides intravenosos y antihistamínicos para tales

pacientes. Los contrastes iso-osmóticos no iónicos tienen una incidencia mucho menor de reacciones alérgicas. Los contrastes basados en el galodinio pueden ser una alternativa segura.

En general las manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas son ampliamente variables tanto en calidad, intensidad, momento de aparición y sistema afecto. Se describen manifestaciones cutáneas (rubor, eritema, prurito, angioedema, urticaria), respiratorio (broncoespasmo, dificultad respiratoria, edema de vías respiratorias), cardiocirculatorio (taquicardia, hipotensión, edema pulmonar, shock), gastrointestinales (nauseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) y reacciones anafilácticas como cuadro más grave (hipotensión, bradicardia y broncoespasmo severo).

El diagnóstico inicial es clínico, debiendo interrumpir la administración de cualquier sustancia que se esté empleando y detener la exploración. Una reacción cardiopulmonar siempre será considerada como grave manejándose con oxigenoterapia al 100%, expansión de volemia con cristaloides, asegurar la ventilación y permeabilidad de la vía aérea (broncodilatadores y corticoides inhalados), en caso de anafilaxia administrar adrenalina intravenosa (0,2-0,5 mg), y en la fase secundaria, una vez controlado el cuadro inicial, antihistamínicos y corticoides.

Será fundamental la recogida de muestras en las primeras horas para el estudio inmunológico a fin de diagnosticar el agente responsable. Se realizarán determinaciones repitiéndolas a las 6, 12 y 24 horas de IgE, triptasa sérica, inhibidor de la C1 esterasa, histamina plasmática, metilhistamina urinaria y estudio del complemento.

-Complicaciones cardiovasculares:

Con una incidencia en torno al 3%, su aparición guarda relación directa con el estado de salud previo y, fundamentalmente, con el padecimiento de patología cardíaca. Las complicaciones cardiovasculares a destacar son las arritmias, la hipo e hipertensión y la isquemia miocárdica.

❖ Arritmias:

La aparición de una arritmia no conocida en la monitorización inicial o en el electrocardiograma basal debe de replantear la indicación de la realización de la endoscopia, salvo situación de urgencia, hasta su diagnóstico y valoración especializada. Sin embargo, lo más frecuente es que su aparición durante el procedimiento sea secundaria, como parte de la respuesta de estrés o por otros factores asociados. En este caso el tratamiento será individualizado e irá dirigido a controlar los síntomas y la frecuencia cardíaca y a eliminar el factor desencadenante.

-Bradycardia: La arritmia más frecuente es la bradicardia en el seno de un cuadro vasovagal, su diagnóstico es clínico por la aparición de un descenso de la frecuencia cardíaca por debajo de 60 lpm o $> 10\%$ de la frecuencia basal, diaforesis, vasoconstricción periférica con palidez cutánea, en casos graves hipotensión y alteración del nivel de consciencia hasta el síncope. Se considera grave cuando disminuye por debajo de 40 lpm, cuando se produce síncope o cuando la presión arterial sistólica desciende por debajo del 30% del valor basal.

La etiología suele ser refleja en individuos susceptibles, ante una estimulación intensa con un nivel de sedación superficial. Es más frecuente en pacientes jóvenes o con patología cardiopulmonar asociada, por el efecto simpaticolítico de los fármacos utilizados en tratamientos crónicos como los calcio-

antagonistas, digoxina, clonidina, litio, anticonvulsivantes y β -bloqueantes. Su incidencia es mayor en colonoscopias (10%) por la tracción del mesenterio y la distensión del colon.

El tratamiento básico es el cese de la estimulación y la administración de atropina (0,5-1 mg iv, hasta 3 mg máximo). Su administración profiláctica no está indicada salvo antecedentes previos de bradicardia grave. Puede ser necesaria la administración concomitante de fluidos si existiera hipotensión asociada. Si el cuadro persiste debe detenerse el procedimiento, realizar un registro electrocardiográfico con el fin de descartar bloqueos y establecer una vigilancia especial tras el procedimiento más prolongada en el tiempo.

-Taquicardia: La taquiarritmia más frecuente es la taquicardia sinusal, generalmente como manifestación de ansiedad, desbalance entre el nivel de estimulación y la profundidad de la sedación y/o como respuesta refleja a situaciones como el dolor, la distensión vesical por retención urinaria, la anemia o una hipotensión por hipovolemia relativa secundaria a la preparación intestinal y/o sobrededación.

La actitud inicial ha de ser buscar el factor desencadenante y conseguir un nivel de sedación adecuado. Si pese a las medidas iniciales de control, la taquicardia persiste con frecuencias cardíacas superiores a los 150 lpm y/o existe repercusión hemodinámica (especialmente en casos de pacientes cardiológico con factores de riesgo asociados) se ha de interrumpir el procedimiento endoscópico, administrar oxígeno al 100%, hacer una electrocardiograma y administrar betabloqueantes, digoxina o antiarrítmicos en función del tipo de taquicardia que se presente, bajo monitorización electrocardiográfica.

La taquicardia contribuye a un aumento de la demanda de oxígeno miocárdico que en pacientes predispuestos puede contribuir a la aparición de fenómenos de isquemia cardiaca.

❖ Alteraciones en la tensión arterial:

-Hipertensión: La incidencia de hipertensión durante los procedimientos endoscópicos es relativamente alta, favorecida por su elevada prevalencia en la población general. Los factores directamente relacionados con la aparición de hipertensión durante la endoscopia son aquellos que causaban taquiarritmia y se solucionan generalmente ajustando el nivel de sedación al de estimulación. Además existen otros factores etiológicos tales como el efecto secundario de la hipercarbia severa secundaria a hipoventilación progresiva (efecto secundario de sobredosificación especialmente en presencia de EPOC severo), y la omisión del tratamiento habitual en pacientes hipertensos crónicos. Se puede prevenir su aparición instando a la toma de la medicación antihipertensiva habitual del paciente el día de la exploración y ajustando el nivel de sedoanalgesia durante la misma. Si a pesar de lo anterior se produce una hipertensión importante y/o sintomática se ha de excluir la posibilidad de perforación de víscera hueca y si no fuera el caso, tras interrumpir el procedimiento endoscópico, administrar vasodilatadores por vía sublingual (enalapril 5 mg, captopril 25 mg o nifedipino 20 mg), o intravenosa (urapidilo 15 mg, esmolol 5 mg/kg/minuto o labetalol 5-20 mg/minuto) en función de la urgencia.

-Hipotensión: La causa más frecuente de hipotensión es la disminución de las resistencias vasculares periféricas por grados variables de depresión miocárdica y/o vasodilatación, consecuencias inseparables de los fármacos anestésicos y sedoanalgésicos. El efecto depende de la dosis y velocidad de

administración de dichos fármacos siendo más marcado con algunos compuestos como el propofol. Por otra parte, la hipotensión puede formar parte de las manifestaciones clínicas de un cuadro vagal. Su aparición puede verse favorecida por la hipovolemia relativa asociada a las exploraciones endoscópicas (especialmente a las colonoscopias) a la que contribuyen el grado de deshidratación del paciente, un ayuno previo excesivo, las exploraciones con enemas intestinales y otros posibles factores relacionados con la indicación de la prueba como la fiebre, la anemia y las pérdidas intestinales por diarrea y vómitos. Los pacientes con edad avanzada, pluripatológicos y los niños son más proclives a presentarla. Algunos pacientes hipertensos aparentemente bien controlados y que mantienen su tratamiento antes de la prueba también pueden ser más susceptibles a presentar hipotensión secundaria a la sedación. Este efecto se debe a la simpaticolisis que producen y se asocia más a la toma de IECA.

El tratamiento inicial consiste en favorecer el retorno venoso colocando al paciente en posición de Trendelemburg y aumentar la volemia mediante la administración de fluidoterapia intravenosa (250-500 cc de cristaloides). La prehidratación profiláctica agresiva está discutida y es ineficaz para prevenir la hipotensión, al menos en colonoscopias bajo sedación ¹⁵⁸. Sin embargo la fluidoterapia moderada de mantenimiento con ringer-lactato o suero salino fisiológico a dosis de 1,5-2 ml/kg está todavía indicada especialmente en ancianos, pacientes cardiopatas y con preparación intestinal agresiva previa o basada en fosfatos.

Cualquier alteración del ritmo cardiaco, generalmente bradicardia, asociada debe tratarse. Si el cuadro persiste tras la administración de atropina y fluidos, se debe detener la exploración, adoptar la posición de Trendelemburg y

administrar oxígeno al 100%. La hipotensión brusca y severa debe tratarse de forma más agresiva, con la administración de efedrina (simpaticomimético indirecto de acción rápida en bolos de 5 mg hasta un máximo de 15 mg) para conseguir una tensión arterial sistólica mayor de 90 mmHg, una diastólica mayor de 60 mmHg o mayor de un 20% de las cifras basales.

La situación más grave se produce cuando la hipotensión es la manifestación precoz de la isquemia miocárdica, consecuencia del desbalance entre el aporte y la necesidad de oxígeno miocárdico. Debe sospecharse ante la asociación de hipotensión con dolor torácico y cortejo vegetativo. La incidencia de eventos isquémicos coronarios, no obstante, es muy baja (<1%) incluso en pacientes de alto riesgo ⁵⁷.

Ilf. Cuidados postsedación en endoscopia. Criterios de alta:

El éxito de la sedación asociada a la endoscopia no sólo estriba en que la técnica concluya con éxito, sin complicaciones y con la mayor satisfacción para el paciente, sino también en que éste pueda ser dado de alta a su domicilio en un tiempo razonable, sin efectos indeseados y reincorporarse a su actividad habitual el día siguiente.

La monitorización de las constantes vitales y del nivel de consciencia tras la sedación es una medida básica de actuación. Los pacientes, como hemos visto anteriormente, pueden sufrir fenómenos de rebote en relación a factores individuales y del tipo de fármacos sedantes empleados desarrollando resedación con la consiguiente apnea e hipotensión. El mismo equipamiento de reanimación cardiopulmonar exigible en una sala de endoscopia ha de estar accesible en el área de recuperación, la cual tendrá personal entrenado en maniobras básicas de reanimación cardiopulmonar. El personal de enfermería

encargado de ofrecer el alta ha de disponer del acceso a personal facultativo en previsión de posibles complicaciones. El nivel de adiestramiento de dicho personal, así como la localización del área de recuperación dependerá del grado de sedación administrado para el procedimiento realizado. De esta manera si la sedación ha sido moderada, en ausencia de complicaciones el hospital de día o incluso la sala de endoscopias pueden ser lugares adecuados para la recuperación siempre que reúnan los requisitos mínimos de monitorización, accesibilidad de oxígeno y aspiración, carro de paradas, personal de enfermería etc. Si niveles de sedación más profundos son alcanzados (profunda, anestesia general) la sala de recuperación adecuada será unidad de reanimación con personal específicamente entrenado para la monitorización del paciente ⁸.

El alta domiciliaria tras la sedación sólo será alcanzable de forma tutelada cuando el paciente tenga un adecuado y mantenido nivel de consciencia, con una función cardiopulmonar recuperada aproximada a la previa del procedimiento. Varias clasificaciones con criterios de alta se han propuesto como adecuadas para pacientes sometidos a exploraciones en endoscopia digestiva, muchas de ellas adaptadas de modelos de recuperación postquirúrgica. Las más populares son la clasificación de Aldrete **[tabla 10]** ¹⁵⁹, y el sistema de puntuación para el alta tras cuidados anestésicos (PADSS) ¹⁶⁰. A pesar de que el primero es el más empleado en endoscopia digestiva y que el segundo sufre importantes limitaciones (uno de los cinco criterios se refiere a la existencia de sangrado postoperatorio), se ha documentado su validez y utilidad para endoscopia en un pequeño estudio prospectivo ¹⁶¹.

Tabla 10. Escala de Aldrete

Categoría	Ítems	Puntos
Actividad motora	Posibilidad de mover las 4 extremidades de forma espontánea o en respuesta a órdenes	2
	Posibilidad para mover 2 extremidades de forma espontánea o en respuesta a órdenes	1
	Imposibilidad de mover las 4 extremidades de forma espontánea o en respuesta a órdenes	0
Respiración	Posibilidad para respirar profundamente y toser frecuentemente	2
	Disnea o respiración limitada	1
	Sin respuesta	0
Circulación	Presión arterial < 20% del nivel preanestésico	2
	Presión arterial entre 20 y 49% del valor preanestésico	1
	Presión arterial > 50% del valor preanestésico	0
Consciencia	Plenamente despierto	2
	Responde cuando se le llama	1
	Sin respuesta	0
Color	Rosado	2
	Pálido	1
	Cianótico	0

	Admisión	5'	15'	30'	45'	60'	...'	Alta
Puntuación								
*Cuando el rango sea igual o mayor de 9 puntos el paciente puede ser dado de alta								

Aldrete, J.A., *The post-anesthesia recovery score revisited*. J Clin Anesth, 1995. 7(1): p. 89-91.

Generalmente, en sedaciones moderadas, los pacientes recuperan un estado adecuado en un plazo menor de 2 horas, incluso en procedimientos prolongados, dada la corta vida media de los agentes más utilizados

habitualmente para las sedaciones endoscópicas. A pesar de lo cual, y aunque la función cardiovascular esté estabilizada la función psicomotora puede estar comprometida aunque el paciente reúna todos los requisitos para el alta domiciliaria ¹⁶². Por ello es importante otorgar la información verbal y escrita al paciente de las precauciones básicas tras la sedación, sobretudo en lo relativo a instar a la no utilización de maquinaria pesada o conducción en las siguientes 24 horas. A este respecto y de forma interesante, un estudio japonés relata como la habilidad para la conducción puede estar recuperada de forma completa inmediatamente tras la sedación endoscópica, si agentes en monodosis como propofol a bajas dosis (40 mg), son administrados ¹⁰⁶. Nuestro modelo recomendado se encuentra en el **anexo A**.

Ilg. Recuerdo anatómico de la faringe

La faringe es un conducto músculomembranoso que se extiende verticalmente, por delante de la columna vertebral y por detrás de las fosas nasales, de la cavidad bucal y de la laringe, desde la base del cráneo hasta el borde inferior de la sexta vértebra cervical. Se continúa hacia posición caudal con el esófago. Es una especie de vestíbulo que comunica por una parte la cavidad bucal con el esófago y por otra las fosas nasales con la laringe.

La forma de la faringe es la de un embudo irregular, ensanchado hacia craneal, un poco ampliado en su parte media en las proximidades del hueso hioides, y estrechado hacia abajo.

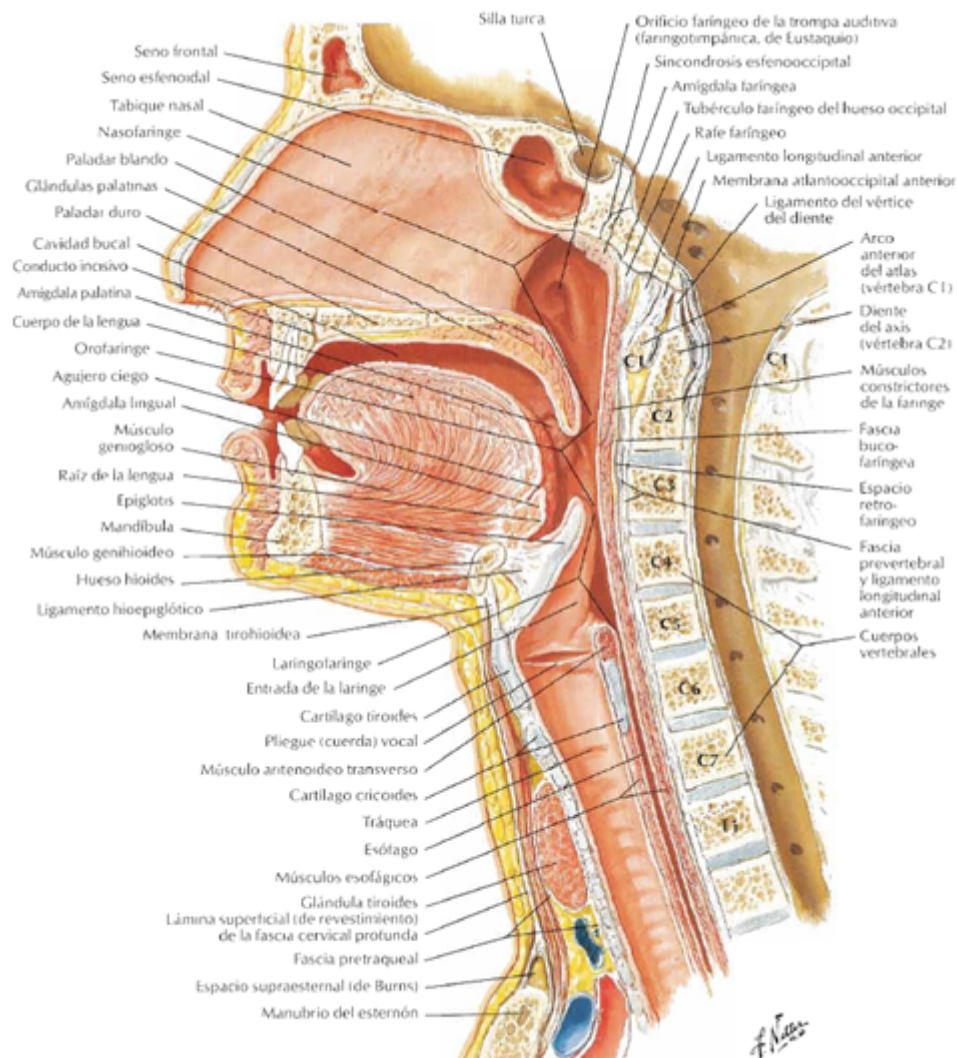
Cuando la faringe está en reposo, su longitud media es de 15 cm. Cuando la faringe se contrae, su extremidad inferior se eleva y su longitud disminuye hasta los 3 cm aproximadamente.

El diámetro transversal de la faringe mide de 4 a 5 cm a nivel de la parte media de las fosas nasales y 4 cm a nivel de los cuernos mayores del hueso hioides. Entonces disminuye gradualmente en dirección craneocaudal y no mide más de 2 cm en la extremidad inferior del conducto.

La faringe está siempre abierta desde su extremidad superior hasta la laringe. En ésta parte de su extensión, que da continuamente paso al aire de la respiración, las paredes anterior y posterior están separadas entre sí 2 ó 3 cm.

- Configuración externa [figura 5] ¹⁶³:

FIGURA 5. Anatomía faríngea; corte sagital



Netter, F.H., *Atlas de Anatomía Humana*. Elsevier, 2007(4th ed).

Distinguimos en la faringe una cara posterior, dos caras laterales y dos extremidades. Hacia delante, la faringe no tiene superficie exterior, pues se confunde de arriba hacia abajo con las fosas nasales, la cavidad bucal y la laringe.

-Cara posterior: La cara posterior, casi plana, se continúa a cada lado con las caras laterales formando dos ángulos romos, los ángulos de la faringe. La arista roma de dichos ángulos marca el límite entre la cara posterior y lateral

correspondiente. La cara posterior se relaciona con el espacio retrofaríngeo comprendido entre la faringe por delante, la aponeurosis paravertebral por detrás y los tabiques sagitales a los lados.

-Caras laterales: Las caras laterales se inclinan hacia delante y hacia adentro desde los ángulos de la faringe hasta su límite anterior. Este límite corresponde, de craneal a caudal: con el borde posterior del ala interna del apófisis pterigoides, con el ligamento pterigomaxilar, con la extremidad posterior de la línea milohiodea, con la cara lateral de la base de la lengua, con los cuernos mayores del hueso hioides, con el ligamento tirohioideo lateral, con el borde posterior de las láminas laterales del cartílago tiroides y con la parte lateral del anillo cricotiroideo.

Desde el punto de vista de sus relaciones, cabe distinguir en las paredes laterales de la faringe dos partes, una superior o cefálica y una inferior o cervical, separadas entre sí por un plano horizontal tangente al borde inferior del maxilar inferior.

Por encima de este plano, las caras laterales de la faringe están en relación con los órganos contenidos en el espacio maxilofaríngeo: carótida y yugular internas, glosofaríngeo, pneumogástrico, espinal, hipogloso mayor y simpático *hacia dorsal*, y parótida, carótida externa y yugular externa *hacia ventral*.

Por debajo de la mandíbula, las caras laterales de la faringe están en relación con el paquete vasculonervioso del cuello, el cuerpo del tiroides y sus pedículos vasculares.

-Extremidad superior: La faringe se fija por su extremidad superior a la base del cráneo. La línea de fijación presenta una parte media y dos partes laterales. La *parte media* curva y cóncava hacia ventral, va desde una espina del esfenoides a la otra, pasando por el tubérculo faríngeo y, a los lados, inmediatamente por

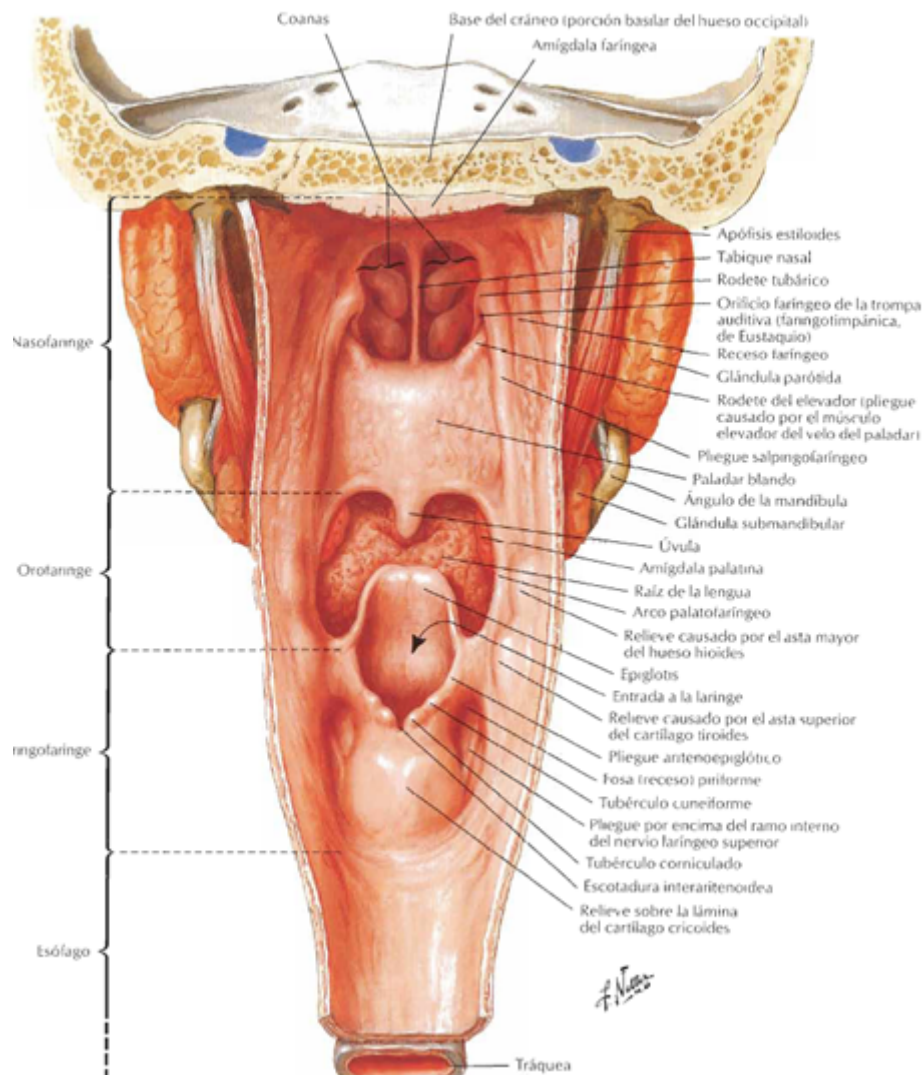
delante de los orificios carotideos. Las *partes laterales* de ésta línea de inserción oblicuas hacia delante y hacia adentro, se extienden a lo largo del canal tubárico o esfenopetroso de la base del cráneo, de la espina del esfenoides a la extremidad superior del ala interna de la apófisis pterigoides.

-Extremidad inferior: La extremidad inferior de la faringe se relaciona hacia ventral con el borde inferior del cartílago cricoides, y hacia dorsal con el borde inferior de la sexta vértebra cervical. Está situada a 15 cm de la arcada dentaria inferior (Mouton).

- *Configuración interna [figura 6]:*

Se divide la cavidad faríngea en tres partes: una parte superior o nasal, una parte media o bucal y una parte inferior o laríngea. El velo del paladar y las amígdalas palatinas forman parte ventral de la faringe y también se incluyen en su configuración.

FIGURA 6. Anatomía faríngea; visión posterior de estructuras en la pared lateral



Netter, F.H., *Atlas de Anatomía Humana*. Elsevier, 2007(4th ed).

⇒ *Porción nasal o rinofaringe:*

-Pared anterior: Se confunde con los orificios posteriores de las fosas nasales o coanas.

-Paredes superior y posterior: La pared superior está inclinada hacia ventral y dorsal y la pared posterior es algo más vertical. Ambas se continúan describiendo una curva cóncava hacia delante, más o menos incursada en función del individuo. Estas dos paredes se relacionan con la apófisis basilar

del occipital y con el ligamento occipitoatloideo anterior. La pared posterior presenta un agrupamiento de folículos cerrados que forman la amígdala faríngea.

La amígdala faríngea de 3 cm de longitud se puede prolongar hacia abajo en toda la altura de la pared posterior de la rinofaringe. Su superficie plegada está recorrida por rodetes irregulares, separados entre sí por surcos: uno medio, anteroposterior y otros laterales, oblicuos hacia atrás y hacia adentro. El surco medio, el más marcado de todos, presenta frecuentemente en su extremidad inferior una depresión profunda, el receso medio.

En el fondo del receso se abre ocasionalmente un divertículo tubular, la bolsa faríngea, que se diferencia del receso medio porque su extremidad profunda está unida, en el feto del tercer mes, con el segmento faríngeo de la cuerda dorsal.

-Paredes laterales: En estas paredes se visualizan los orificios faríngeos triangulares y prominentes de la trompa de Eustaquio.

La mucosa que rodea este orificio tubárico presenta un acumulo de folículos cerrados llamados amígdala tubárica.

Por detrás de la apertura de la trompa y del pliegue salpingofaríngeo que prolonga hacia caudal por la pared lateral de la faringe el borde posterior del orificio tubárico, se encuentra una depresión profunda, lisa o areolar, llamada fosita de *Rosenmüller*. Esta excavación tiene dos lados; uno posterior, formado por la pared posterior de la rinofaringe, y otra anterior, constituido por la pared posterointerna, saliente de la trompa fibrocartilaginosa. La fosita de *Rosenmüller* se extiende hacia arriba por encima del orificio tubárico, donde se denomina fosita supratubárica, que se continúa hacia caudal con el canal que ocupa el ángulo lateral correspondiente de la faringe.

-Pared inferior: Es incompleta, móvil y está formada por el velo del paladar.

⇒ *Porción bucal u orofaríngea:*

La parte bucal de la faringe está limitada hacia arriba por el velo del paladar y hacia abajo por un plano horizontal trazado por el cuerpo del hueso hioides. Comunica hacia delante con la cavidad oral por medio del istmo de las fauces (base posterior de la lengua, pilares amigdalinos y velo del paladar).

Se relaciona hacia atrás con el arco anterior del atlas, con el cuerpo del axis y con la tercera vértebra cervical. La superficie posterior presenta una serie de relieves formados por numerosos folículos cerrados.

Las paredes laterales están ocupadas hacia delante por los pilares del velo del paladar y las amígdalas palatinas. Por detrás de los pilares posteriores, las paredes laterales están reducidas a dos canales que ocupan los ángulos laterales de la faringe.

Hacia delante, ésta porción de la faringe se abre en la cavidad bucal y se relaciona con la porción faríngea de la cara dorsal de la lengua.

⇒ *Porción laríngea:*

Esta porción se relaciona anteriormente con la laringe presentando, de arriba abajo: la epiglotis, el orificio superior de la laringe, y por último una eminencia formada por los cartílagos aritenoides y cricoides y por los músculos que los recubren. A los lados de la laringe se encuentran dos depresiones verticales, los canales faringolaríngeos. La porción laríngea de la faringe se proyecta hacia atrás sobre las vértebras cervicales cuarta, quinta y sexta.

⇒ *Velo del paladar:*

Es un tabique móvil músculo membranoso, que prolonga la bóveda palatina hacia abajo y hacia atrás, y separa la porción nasal de la bucal de la faringe. El velo del paladar, de forma cuadrilátera, mide un promedio de 4 cm de longitud

y 1 cm de grosor. Su anchura en la cara bucal alcanza los 5 cm. Presenta dos caras y 4 bordes. La cara *anteroinferior* es cóncava y lisa. Presenta un saliente medio anteroposterior que prolonga en el velo el rafe de la bóveda palatina. La cara *posterosuperior* se continua con el piso de las fosas nasales. Esta cara convexa presenta irregularidades debidas a la presencia de folículos linfoides en la mucosa, y un relieve alargado, medial y anteroposterior determinado por los músculos palatoestafilinos.

El borde anterior se confunde con el posterior de la bóveda palatina. Los bordes laterales están unidos a la parte inferior de la apófisis pterigoides y al gancho del ala interna de ésta apófisis. Se confunden con las paredes laterales de la faringe.

El borde posterior presenta, en la parte media, una prolongación cilindrocónica de 10 a 15 mm de longitud, la úvula, y a cada lado dos repliegues curvilíneos, uno anterior y otro posterior, llamados pilares del velo del paladar.

El pilar anterior se desprende de la cara anterior del velo cerca de la base de la úvula. Se inclina hacia fuera y hacia abajo y un poco hacia delante, acabando en el borde lateral de la lengua en la transición entre la cavidad oral y la faringe.

El pilar posterior nace de la parte posterior de la base de la úvula, por debajo y por detrás del pilar anterior. Se dirige hacia lateral, caudal y dorsal perdiéndose en la pared lateral de la faringe. Los dos pilares posteriores circunscriben un orificio, el istmo faringonasal, que comunica la nasofaringe con la oro faringe.

Los pilares posteriores sobrepasan hacia el interior de la cavidad oral a los anteriores de tal forma que pueden ser valorados mediante la simple apertura de la cavidad bucal.

Los pilares del velo del paladar contribuyen a limitar la fosa amigdalina.

⇒ *Fosa amigdalina:*

Es una depresión limitada por delante por el pilar amigdalino anterior y por el borde lateral de la pared faríngea de la lengua, por detrás por el pilar posterior, por arriba por el velo del paladar, y por debajo por un repliegue mucosa faringoepiglótico. La mitad superior de la fosa amigdalina está ocupada por la amígdala palatina.

⇒ *Amígdala palatina:*

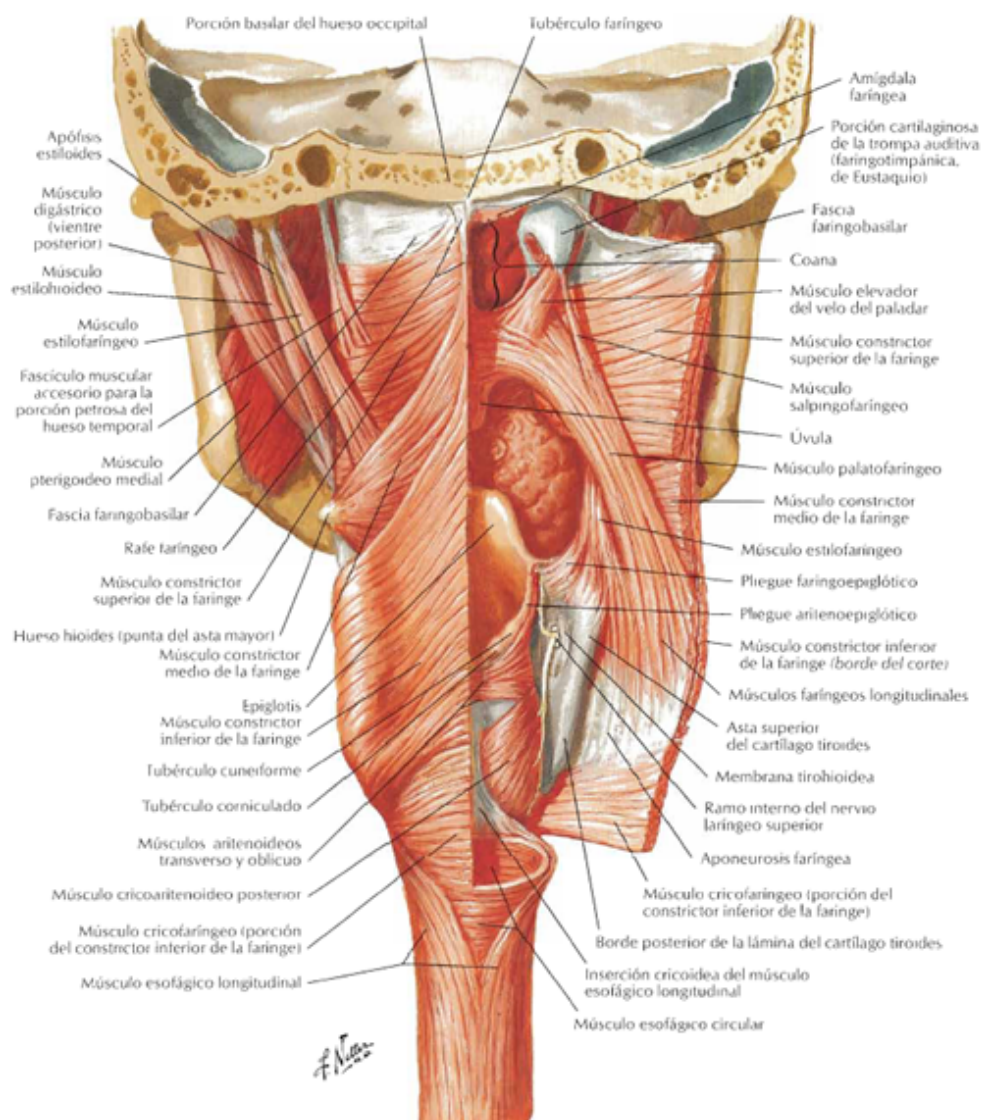
Se denomina así a una voluminosa masa de folículos cerrados, en forma de almendra, alargada de craneal a caudal y aplanada de fuera a dentro. Sus dimensiones son 15 mm de anchura, 2 cm de altura y 1 cm de grosor. La cara interna de la amígdala es libre y más o menos prominente en la cavidad faríngea. Es mamelonada y está sembrada de orificios irregulares, situadas frecuentemente en el fondo de ligeras depresiones de la superficie. Dichos orificios dan acceso a divertículos de la cavidad faríngea, de dimensiones variables, llamados criptas amigdalinas. La extremidad inferior de la amígdala palatina se sitúa aproximadamente a 2 cm por encima del repliegue glosopiglótico lateral. La parte de la fosa amigdalina situada por debajo de la amígdala está sembrada de folículos cerrados que se confunden en su parte inferior con los de la amígdala lingual.

La extremidad superior está separada del borde inferior del velo por una depresión de profundidad variable llamada fosita supramigdalina. Es un vestigio de la segunda hendidura braquial. El orificio de entrada a dicha fosita está bordeado hacia delante y abajo por un repliegue mucoso, el pliegue triangular. El vértice del pliegue triangular se relaciona por arriba con el borde libre del pilar anterior del velo del paladar. Este pliegue es más evidente en niños que en adultos.

Por debajo de la fosita, el borde anterior de la amígdala está separado del pilar anterior por un surco. En casos de que el pliegue triangular sea prominente cubrirá todo el fondo del pliegue transformando el surco en un divertículo hueco que finalizará en un fondo de saco. El borde posterior también estará independizado del pilar posterior por un surco.

- **Músculos faríngeos [figura 7]:**

FIGURA 7. Anatomía faríngea; visión posterior músculos constrictores



Netter, F.H., *Atlas de Anatomía Humana*. Elsevier, 2007(4th ed).

Se dividen en dos grupos: *elevadores* y *constrictores*.

⇒ **Músculos constrictores:**

Son músculos planos y delgados, incurvados de manera que, unidos a los del lado opuesto, forman un canal muscular cóncavo hacia delante separado de la mucosa por la submucosa o aponeurosis intrafaríngea. Los músculos constrictores son tres: los constrictores superior, medio e inferior. Estos tres

músculos se imbrican entre sí; el inferior recubre parcialmente al medio, que recubre a su vez parcialmente al superior. La acción sinérgica de estos músculos es el estrechamiento de los diámetros anteroposterior y transversal de la faringe.

-Constrictor superior: El constrictor superior nace de la parte inferior del borde posterior y del gancho del ala interna de la apófisis pterigoides, del ligamento pterigomaxilar, que lo separa del buccinador y de la extremidad posterior de la línea milohioidea. Las fibras inferiores del músculo se unen en un haz delgado, llamado músculo faringogloso, que se prolonga hacia delante por el borde inferior de la lengua.

Las fibras del constrictor superior se dirigen en un trayecto curvilíneo hacia atrás y hacia adentro, los superiores adoptan una dirección más transversal y los inferiores son oblicuos hacia abajo. Todas las fibras terminan entrecruzándose en la línea media con las del lado opuesto; de este entrecruzamiento resulta la formación del rafe medio posterior de la faringe.

El borde superior del músculo queda siempre a cierta distancia de la base del cráneo excepto en la línea media donde se unen al tubérculo faríngeo, con el fin de permitir el ascenso de la faringe en la deglución.

-Constrictor medio: Este músculo se inserta hacia delante por medio de dos cabezas diferentes. Una nace del borde posterior del asta menor del hueso hioides, y la otra, de la cara mayor del asta mayor del hioides, por dentro del hiogloso. Desde allí, el músculo se dirige hacia atrás y se abre en un ancho abanico de fibras ascendentes, transversales y descendentes. Estas fibras terminan como las del constrictor superior en el rafe medio posterior.

-Constrictor inferior: El constrictor inferior se inserta: por un haz tiroideo en la cara externa del cartílago tiroides, por detrás de la línea media del cartílago y

sobre ésta línea, por otro haz cricotiroides, en un arco fibroso cóncavo hacia delante que une el borde inferior del cartílago tiroides con el borde inferior del cartílago cricoides, y por último por un haz cricoideo en el borde inferior del cartílago cricoides, en la unión del arco y de la placa cricoidea.

Desde todos estos orígenes las fibras se dirigen hacia atrás y hacia dentro, divergiendo. Las fibras superiores son tanto más oblicuas hacia adentro y hacia arriba cuanto más elevadas son. Las fibras inferiores se inclinan hacia dentro y abajo y se confunden con la musculatura longitudinal del esófago. Todas terminan en el rafe.

⇒ *Músculos elevadores:*

Son tres a cada lado: el faringoestafilino, el estilofaríngeo y el petrofaríngeo.

-Estilofaríngeo: Es elevador de faringe y laringe. Delgado, de forma triangular y de base inferior, el estilofaríngeo se inserta hacia arriba en el lado interno de la base de la apófisis estiloides. El músculo desciende ensanchándose, oblicuamente hacia abajo y adentro. Deja algunas fibras que terminan en la cápsula amigdalina (haces tonsilares), pasa a continuación por dentro del constrictor medio y se divide en varios haces: el *faríngeo*, que se pierde bajo la aponeurosis intrafaríngea de la parte bucal de la faringe, el haz *faringoepiglótico*, que se dirige al borde lateral y a la cara anterior de la epiglotis, elevando un repliegue mucoso llamado repliegue faríngeoepiglótico, un haz *tiroides*, que termina en el asta superior del cartílago tiroides y en la parte vecina del borde superior de éste cartílago, y por último, un haz *cricoideo*, que se extiende hasta el borde superior del cartílago cricoides.

-Petrofaríngeo: Es un músculo inconstante que actúa como elevador y dilatador de la faringe. Se inserta por arriba en la cara inferior del peñasco por anterior y externo al orificio carotídeo. Desde allí, desciende a lo largo del ángulo lateral

de la faringe y se hunde por dentro del constrictor medio. Sus fibras se dispersan y terminan en la aponeurosis intrafaríngea.

-Faringoestafilino: El faringoestafilino se inserta hacia arriba por medio de tres cabeza distintas, una principal y dos accesorias. El haz principal o palatino nace: de la cara superior de la aponeurosis palatina, por debajo del periestafilino interno, algunos haces se entrecruzan en la línea media con las del lado opuesto y contribuyen a la formación del rafe. Algunas de estas fibras se entrecruzarán con el periestafilino interno.

De los dos haces accesorios, uno, el pterigoideo, se inserta en el borde inferior del proceso ganchoso del ala interna de la apófisis pterigoides; el otro, el tubárico, nace de la extremidad interna del borde inferior del cartílago tubárico. Los tres haces se dirigen hacia atrás, hacia abajo y hacia afuera y se unen en un cuerpo carnoso que desciende en el espesor del pilar posterior del velo, por dentro de los constrictores faríngeos. Después, el músculo se extiende sobre la pared lateral de la faringe. Sus fibras anteriores, tiroideas, más o menos confundidas con el estilo faríngeo, se fijan en la parte lateral del borde superior y en el borde posterior del cartílago tiroideos. Sus fibras posteriores, faríngeas, terminan en parte, en la mucosa faríngea, mientras que la mayor parte se entrecruzan en la pared posterior de la faringe con las del lado opuesto.

- *Músculos del velo del paladar:*

La musculatura del velo palatino comprende a cada lado cinco músculos: faringoestafilino (ya comentado), periestafilino externo, periestafilino interno, palatoestafilino y glosioestafilino. El periestafilino externo es tensor de la aponeurosis palatina, el interno es elevador del velo del paladar. El faringoestafilino estrecha el istmo faringonasal evitando el reflujo durante la

deglución, abate el velo del paladar y eleva al mismo tiempo la laringe y la faringe. El palatoestafilino es retractor de la úvula. El glosostafilino, estrecha el istmo de las fauces, eleva la lengua y abate el velo. Además ambos peristafilinos dilatan la trompa fibrocartilaginosa en la deglución permitiendo la equiparación de presiones con el oído medio.

⇒ *Peristafilino externo o esfenosalpingoestafilino:*

Los dos peristafilinos tienen sus inserciones óseas en la base del cráneo: el peristafilino externo por fuera de la trompa fibrocartilaginosa (en el esfenoides) y el interno en el peñasco, por dentro de éste conducto. Además, cada uno de ellos se inserta también en la parte colindante de la trompa.

Así el peristafilino externo se inserta hacia arriba: (1) en la fosita escafoidea de la fosa pterigoidea y, por detrás de ésta fosita, en el borde interno del ala mayor del esfenoides, por dentro de los agujeros oval y redondo menor y por fuera del canal tubárico; (2) en el tercio posterior de la porción fibrosa de la trompa fibrocartilaginosa y en la parte correspondiente del gancho anteroexterno del cartílago, a lo largo de la mitad o del tercio posterior de éste conducto.

Desde estos dos orígenes, las fibras descienden y convergen hacia el proceso ganchoso de las apófisis pterigoides, por fuera de la lámina interna de ésta apófisis, de la trompa y del haz pterigoideo del constrictor superior de la faringe. En la extremidad inferior de la apófisis pterigoides, las fibras se continúan por un tendón, que se refleja en ángulo recto en el gancho del ala interna de la apófisis del cual lo separa una bolsa serosa; después, se expande en abanico y se confunde con la aponeurosis palatina.

⇒ *Peristafilino interno o petrosalpingoestafilino:*

El peristafilino interno nace: (1) en la cara anterior del peñasco, por dentro del canal tubárico y por delante y fuera del orificio carotídeo, (2) de la extremidad anterior de la porción ósea de la trompa, y (3) de la extremidad posterior del borde inferior del cartílago tubárico y de la porción colindante del paso fibroso de la trompa.

El músculo se dirige hacia delante, hacia abajo y hacia adentro, por debajo del piso fibroso de la trompa, hasta el pabellón, donde determina el pliegue del elevador. A continuación, las fibras musculares se desvían hacia dentro, toman una dirección un poco más horizontal y se abren en abanico en el velo palatino, por encima de la aponeurosis palatina. En el velo, las fibras se entrecruzan con las del lado opuesto y contribuyen a la formación del rafe mediano del velo. Otras fibras se continúan con las del faringoestafilino del lado opuesto.

⇒ *Palatoestafilino o ácigos de la úvula:*

Los palatoestafilinos son pequeños músculos fusiformes a cada lado de la línea media, por encima de la aponeurosis palatina, de los músculos peristafilinos internos y faringoestafilinos. Las fibras nacen de la espina nasal posterior y de la aponeurosis palatina, inmediatamente por detrás de ésta espina terminan en el tejido submucoso de la úvula.

⇒ *Glosoestafilino o palatogloso:*

Este músculo se inserta en la cara anterior de la aponeurosis palatina, desciende en el pilar anterior del velo palatino y termina en el espesor de la lengua.

- *Inervación y vascularización de la faringe y del velo palatino:*

⇒ *Arterias:*

La faríngea ascendente da ramas a las paredes lateral y posterior de la parte superior de la faringe. La palatina ascendente, rama de la facial, da a la región amigdalina una rama constante llamada arteria tonsilar. Termina después en la parte externa del velo del paladar y en la pared lateral de la faringe. La palatina descendente procede de la maxilar interna y se dirige al velo del paladar por el conducto palatino posterior. La arteria dorsal de la lengua da algunas ramas al pilar anterior del velo. Las arterias pterigopalatina y vidiana se ramifican en la bóveda de la faringe. La arteria tiroidea superior proporciona un ramo faríngeo a la parte inferior de la faringe.

⇒ *Venas:*

Las venas forman dos plexos, uno submucoso y otro periférico o perifaríngeo. Las venas del plexo submucoso de la cara dorsal del velo del paladar drenan en las venas de las fosas nasales y, por su intermedio, en los plexos pterigoideos. Las venas del plexo submucoso de la cara inferior del velo se vierten en las venas de la base de la lengua. El plexo de la pared lateral y posterior de la faringe drenan hacia el plexo perifaríngeo.

El plexo perifaríngeo es una red venosa con amplias mallas. La sangre circula por el mismo a los troncos colectores laterales hacia las venas yugulares internas.

⇒ *Linfáticos:*

Los linfáticos de la faringe nacen de dos redes, una mucosa y otra muscular. Algunos colectores de las redes linfáticas de la rinofaringe y de la cara superior del velo del paladar drenan hacia los ganglios retrofaríngeos. Por otro lado también lo hacen hacia los ganglios de la cadena yugular interna. Los colectores linfáticos de las porciones bucal y laríngea de la faringe, de la cara inferior del velo del paladar y de los pilares van a los ganglios de la cadena

yugular interna. Los linfáticos de la amígdala palatina drenan casi únicamente en los ganglios subdigástricos de ésta cadena.

⇒ *Nervios:*

Deben diferenciarse los sensitivos de los motores.

-Sensitivos: Los del velo del paladar proceden de los nervios palatinos anterior, medio y posterior, ramas del maxilar superior.

Los de la amígdala y pilares del velo proceden del plexo tonsilar, constituido por ramas del glossofaríngeo.

Por último, los ramos sensitivos de las paredes laterales y posterior de la faringe proceden del plexo faríngeo. Este plexo resulta de la anastomosis, en la pared lateral de la faringe, de las ramas faríngeas del glossofaríngeo, neumogástrico y del simpático.

-Motores: El músculo peristafilino externo recibe un ramo del nervio maxilar inferior. Todos los demás músculos del velo del paladar y de la faringe están inervados por el neumogástrico y por el plexo faríngeo. El peristafilino interno y palatoestafilino se inervan vía neumogástrico y espinal. Por su parte el estilofaríngeo recibe además, directamente, un ramo del glossofaríngeo. Por último, el constrictor inferior de la faringe recibe igualmente parte de su inervación del recurrente.

IIh. Endoscopia digestiva alta. Indicaciones, contraindicaciones y complicaciones:

La esófago-gastro-duodenoscopia, también llamada endoscopia oral o panendoscopia, es el procedimiento endoscópico que se realiza con mayor frecuencia, ya que desde la introducción en la década de los años 70 de los

endoscopios de fibra, éstos han sustituido progresivamente a la radiología baritada en el estudio diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de patología gastrointestinal. Por otra parte, las posibilidades terapéuticas han incrementado notablemente sustituyendo a la cirugía, lo que ha contribuido al desarrollo rápido de esta técnica.

Las principales indicaciones [tabla 11] y contraindicaciones [tabla 12] para la EGD según la Asociación Americana de Endoscopia Digestiva se recogen a continuación ^{17, 164}.

Tabla 11. Indicaciones para la esófago-gastro-duodenoscopia

- ❖ Síntomas abdominales altos tratados sin éxito tras ensayo terapéutico previo.
- ❖ Síntomas abdominales altos asociados a otros síntomas o signos que sugieran enfermedad orgánica grave.
- ❖ Disfagia u odinofagia
- ❖ Síntomas de reflujo persistentes o refractarios a un tratamiento correcto.
- ❖ Vómitos persistentes de causa desconocida.
- ❖ Otras enfermedades que pueden tener repercusión y expresión en forma de lesiones de tracto digestivo superior y de cuya existencia se modificaría el esquema terapéutico.
- ❖ Poliposis adenomatosa familiar
- ❖ Para confirmación y filiación histológica de lesiones visualizadas por técnicas radiológicas (Neoplasias, úlceras gastro-esofágicas, estenosis u obstrucción digestiva alta)
- ❖ Sangrado digestivo en pacientes con evidencia externa o en anemia o ferropenia crónica sin sangrado visible
- ❖ Cuando obtener muestras histológicas es necesario (p. ej. celiaquía)
- ❖ En pacientes con hipertensión portal para valoración o tratamiento de varices esófago-gástricas
- ❖ Para la valoración de lesiones por cáusticos
- ❖ Tratamiento de lesiones sangrantes

- ❖ Retirada de cuerpos extraños
- ❖ Extirpación de lesiones polipoides
- ❖ Implantación de tubos de drenaje o sondas de alimentación enteral
- ❖ Tratamiento de la acalasia
- ❖ Tratamiento paliativo de tumores (prótesis, fulguración y citoreducción con argón...)
- ❖ Vigilancia de lesiones premalignas (Barrett...)

Appropriate use of gastrointestinal endoscopy. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Gastrointest Endosc 2000; 52: 831-837.

Tabla 12. Contraindicaciones para la esófago-gastro-duodenoscopia

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cuando los riesgos para la salud y la vida del paciente sean superiores a los beneficios de la endoscopia ▪ Cuando no exista colaboración por parte del paciente y sea imposible obtener su consentimiento informado ▪ Cuando se sospeche perforación intestinal o peritonitis 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Enfermedad grave (shock, sepsis, hipotensión profunda) sin estabilizar al paciente ❖ Si existe enfermedad respiratoria grave (hipoxemia importante) o estridor, sin intubación del paciente ❖ Alteraciones de la coagulación (INR>3 o <30000 plaquetas) ❖ Infarto agudo de miocardio reciente ❖ Embarazo ❖ Cirugía digestiva alta reciente

Cooper GS. Indications and contraindications for upper gastrointestinal endoscopy. Gastrointest Endosc Clin N Am 1994; 4: 439-454.

Las complicaciones directamente atribuibles a la técnica son eventos excepcionales en la realización de las EGD ⁶². Se estima una morbilidad de 1/1000 endoscopias orales, con una mortalidad entre el 0,5-3/10000 procedimientos ¹⁶⁵. No obstante es difícil conocer realmente la incidencia de estos eventos por la naturaleza retrospectiva de los estudios, la ausencia de

comunicación de los mismos por parte de los endoscopistas y la falta de estudios prospectivos adecuados. Podemos dividirlos en dos grupos:

- *Complicaciones secundarias a la endoscopia:*

1. Complicaciones cardiopulmonares: Son las más frecuentes conformando el 46%, entre ellas destacan la isquemia miocárdica, arritmias, hipoxemia, hipercapnia y la aspiración pulmonar. En los pacientes con patología coronaria, puede desencadenarse isquemia miocárdica por cambios en la presión arterial, en la frecuencia cardíaca o en la saturación de oxígeno. Los cambios en la saturación de oxígeno son muy frecuentes, se estima un descenso promedio del 4% respecto a la saturación basal en el 40-70% de los pacientes sometidos a la misma y en un 15% una caída significativa mayor con una SatO₂ menor al 85%. Las arritmias se inducen con mayor frecuencia en pacientes ancianos con comorbilidad de base, siendo la hipoxemia inducida su principal factor desencadenante.
2. Complicaciones infecciosas: Excepcionales. Pueden ser secundarias al procedimiento endoscópico *per se* por arrastre de microorganismos o infección del instrumental utilizado. En menos del 10% de pacientes sometidos a una EGD se detecta una bacteriemia de significado clínico dudoso. Sin embargo se estima la necesidad de profilaxis antibiótica asociada a EGD en procedimientos como la escleroterapia, la dilatación endoscópica o la colocación de gastrostomía percutánea, siendo los pacientes más sensibles aquellos con malformaciones cardíacas, valvulares o con prótesis metálicas ¹⁴. La contaminación de material se ha

implicado tanto en la transmisión de infecciones bacterianas como virales. Las bacterias más frecuentemente implicadas son: *Pseudomona aeruginosa*, *Salmonella*, *Mycobacterias*, *Helicobacter pylori*. Estas situaciones pueden evitarse mediante el uso de materiales de un solo uso y un cuidado adecuado de las medidas de desinfección de los equipos tal y como recomiendan las guías de consenso actuales ¹⁴.

3. Perforación: El riesgo exacto de perforación durante la endoscopia no se conoce variando desde 1/5000 endoscopias al 0,4%, con una mortalidad del 0,03-0,001%, si bien estos datos fueron descritos en la era de la endoscopia rígida y semirrígida. La existencia de condicionantes anatómicos como estenosis, divertículos y tumores predispone la aparición de esta complicación, pudiendo manifestarse de forma inmediata o diferida y con diferentes manifestaciones clínicas en función del punto de perforación y el tiempo transcurrido. En función de sus características puede optarse por tratamiento quirúrgico, conservador o incluso, en identificación precoz en la propia endoscopia, tratamiento endoscópico de cierre endoluminal.

- *Complicaciones secundarias a la terapéutica:*

- a) Hemostasia: Como efecto colateral al control de la hemorragia las técnicas pueden provocar la aparición de complicaciones, a menudo relacionadas con la elección de un tipo u otro de procedimiento. La inducción de una hemorragia se presenta en el 0,4% de los casos con independencia del procedimiento, mientras que la perforación lo hace en el 0% de las esclerosis,

el 0,7% de las termocoagulaciones y el 0,9% de las laserterapias, siendo más frecuentes en función de consistir en un retratamiento y en la localización. Otras complicaciones más raras son la fibrosis coledociana, los abscesos hepáticos y los hematomas murales. Respecto a la escleroterapia de varices esofágicas presenta complicaciones entre el 20-40% de los casos con una mortalidad del 1-2%. La ulceración y resangrado es la más común siendo la estenosis la complicación inmediatamente posterior en frecuencia con el 11,8%, estas complicaciones dependen principalmente del volumen empleado, el tipo de esclerosante y la técnica de inoculación, pudiendo disminuir en frecuencia mediante el uso de terapia antisecretora tras el procedimiento y el empleo sistemático de ligadura con bandas. Otras complicaciones de la escleroterapia es el dolor (44%), la bacteriemia (50%) que hasta en el 0,5% de los pacientes ambulatorios en régimen electivo y en el 3% de las urgencias por hemorragia digestiva variceal promueven, en presencia de ascitis, una peritonitis bacteriana espontánea; y menos frecuentes la trombosis portal, los hematomas murales esofágicos, los trastornos temporales de la motilidad esofágica.

- b) Complicaciones de la dilatación: Son infrecuentes salvo en las dilataciones de acalasia y de las neoplasias digestivas. La más frecuente es la perforación, que se presenta con una frecuencia de 1/500 procedimientos, estando en relación al tamaño del dilatador inicial, el número de dilataciones por

sesión y de cómo se incrementa el tamaño del dilatador. En las estenosis benignas y las postquirúrgicas la perforación se puede considerar rara, alcanzando hasta el 12,5% en las dilataciones de origen tumoral. Las bacteriemias son más infrecuentes mediante el uso de dilatadores endoscópicos de balón que perorales (Maloney) dado el arrastre hasta el lugar traumático de dilatación de flora orofaríngea. Otras complicaciones son la hemorragia (<1% de los casos), el dolor y la aspiración pulmonar por la naturaleza de la estenosis digestiva alta con fluido de retención pre-estenótico.

III. OBJETIVOS:

El objetivo primario del estudio se consideró el establecer las posibles diferencias entre las dosis totales de propofol administradas entre los grupos lidocaína y placebo sin aumento de efectos adversos, endoscopias incompletas o variación significativa en las escalas subjetivas de valoración por el endoscopista y el anestesista. Los objetivos secundarios fueron comparar la proporción de exploraciones completas para la indicación de la endoscopia, conocer las diferencias entre la incidencia de efectos adversos entre ambos grupos y estimar las posibles diferencias existentes entre las puntuaciones otorgadas por el endoscopista y anestesista en relación a la satisfacción de ambos respecto a la exploración. Se definió el concepto de endoscopia realizada de forma completa cuando la indicación previa para realizar procedimiento fue alcanzada, cuando fue valorado el duodeno distal y cuando no tuvo que suspenderse el procedimiento mediante la retirada del endoscopio por la aparición de complicaciones.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS:

IVa. Pacientes:

Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes con indicación de EGD diagnóstico-terapéutica remitidos a la Unidad de Endoscopias del Hospital Infanta Cristina bajo la modalidad de sedación y mayores de 18 años. Los criterios de exclusión fueron la indicación de endoscopia urgente, encefalopatía, nula cooperación por parte del paciente previo al inicio de la exploración, ausencia de consentimiento informado, ausencia de ayunas, antecedentes o predisponentes para el desarrollo de metahemoglobinemia (deficiencia de NADH reductasa, piruvato kinasa o el déficit de glucosa-6-fosfodiesterasa), embarazadas, mujeres en periodo de lactancia o alergia conocida a propofol y/o lidocaína (o anestésicos locales del grupo amida). Todos los pacientes otorgaron previamente el consentimiento informado de su participación en el estudio **[anexo B]**. Este estudio fue aprobado por la comisión de investigación del centro, por la Comisión de Ensayos e Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa, por el fabricante comercial (Inibsa SA) y por la Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario **[anexo C]**.

IVb. Diseño del estudio:

Estudio prospectivo, aleatorizado, doble-ciego, realizado con reclutamiento de pacientes derivados para la realización de EGD a la Unidad de Endoscopias del Hospital Infanta Cristina en Parla, Madrid, España, entre los meses de Enero a Mayo del 2012.

Los pacientes fueron randomizados de forma estratificada, según su nivel de riesgo ASA (grupo A con niveles 1-2 y grupo B con niveles 3-4), en los que se administró lidocaína en spray (L) ó placebo (P), mediante un proceso de aleatorización generada por ordenador de los códigos marcados en los envases y asignación de grupo mediante apertura de sobres cerrados. Tanto el paciente, como el endoscopista y el anestesista fueron “ciegos” en el proceso de asignación. La aplicación del producto se realizó según el protocolo mediante 5 pulverizaciones en los 4 cuadrantes posteriores faríngeos y en la base de la lengua mediante tracción suave de la misma. Este procedimiento fue realizado por una enfermera entrenada que no participaba en la endoscopia posterior en una sala aparte, con la solución pertinente de lidocaína o placebo mediante difusores codificados por el Sº de Farmacia identificados únicamente mediante un número de asignación, y opacos a la valoración visual de su contenido.

Con el fin de garantizar el proceso del enmascaramiento se obtuvieron 8 viales presurizados con mecanismo de liberación de dosis controlada. 4 de los cuales contienen lidocaína al 10% (10 mg=1 puff) y el resto con excipientes (menthol, sacarina, olor a banana, macrogol 600, etanol) sin sustancia activa. Dichos envases fueron codificados numéricamente de forma correlativa (1-8) por el Sº de Farmacia. Para el proceso de asignación se elaboraron 120 sobres cerrados cada uno de los cuales tenía un número en su interior que definía que vial se emplearía en la instilación de spray a cada paciente (5 puff en total). De los 120 sobres 15 de ellos contenían el código 1, 15 el 2, 15 el 3, y así sucesivamente. En caso de reacción adversa grave (RAG) y necesidad de desenmascaramiento el Sº de Farmacia ofrecerá la información sobre si el producto administrado es la sustancia activa o placebo únicamente según el

código administrado. Tras la inclusión del último paciente reclutado y dando así por finalizada la fase de aleatorización se procedió al desenmascaramiento de la codificación de los viales resultando los códigos 1, 2, 5 y 6 viales con placebo y el 3, 4, 7 y 8 contenedores de principio activo. Se produjo la reasignación de los códigos en la hoja de recogida de datos como 0 en el primer grupo (placebo) y 1 en los segundos códigos (lidocaína) respectivamente con el fin de proceder a su análisis.

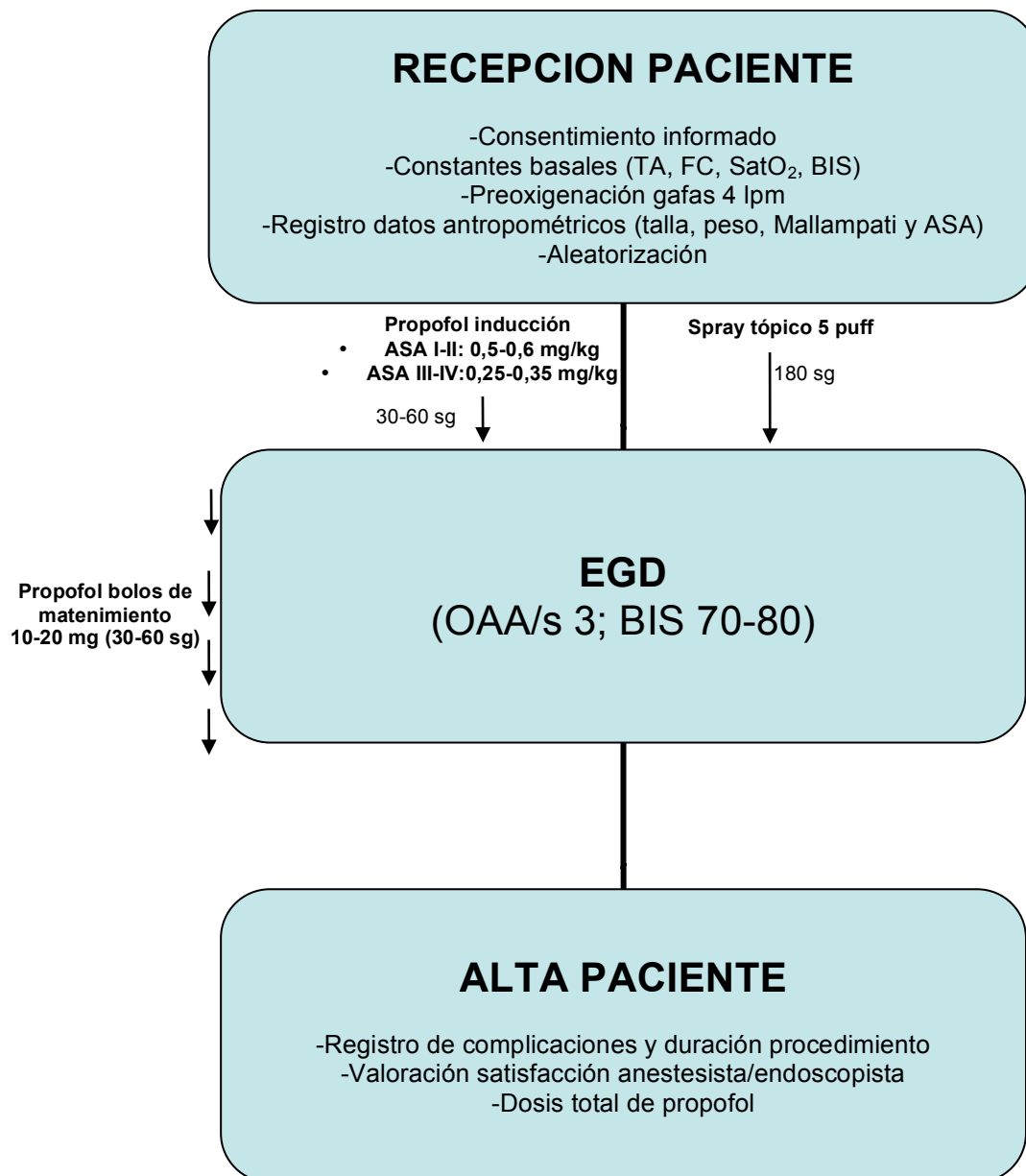
Los procedimientos fueron realizados en la unidad de endoscopias por un único endoscopista experto y anestesista que realizó la sedación bajo protocolo establecido. Un video esofagogastroduodenoscopia Pentax se empleó en todos los procedimientos (EG-2990K, Pentax Corporation, Tokio, Japón) con un tubo de inserción de 9 mm de diámetro.

IVc. Protocolo de sedación y anestesia [figura 8]:

La anestesia tópica faríngea o placebo fue administrada 180 segundos previa a la introducción del endoscopio en la cavidad oral para permitir su pleno rendimiento anestésico. El difusor administró 10 mg de lidocaína en spray en cada aplicación. La lidocaína en solución se encontraba en recipientes cerrados, codificados y presurizados a una concentración del 10% (Xilonibsa® aerosol 10%, Inibsa). Por su parte el placebo se encontraba en las mismas condiciones en una solución con los mismos excipientes que la lidocaína base para hacerlo indistinguible para el paciente, en lo relativo al sabor, que el primer envase. Se administraron 5 puff (50 mg en total de lidocaína en el grupo L) aplicados según protocolo, bajo leve tracción lingual sobre la pared posterior de orofaringe, ambos pilares amigdalinos, el velo del paladar y la base de lengua. Se instó al paciente posteriormente a deglutir el sobrante para

maximizar el efecto anestésico sobre la hipofaringe. La administración de los difusores fue realizada en una sala anexa a la unidad de endoscopias por personal de enfermería entrenado y distinto al participante en el procedimiento técnico, asegurando así el enmascaramiento.

FIGURA 8. Esquema sobre protocolo de sedación del estudio



La sedación fue administrada por un anestesista experto mediante el uso exclusivo de propofol 1% iv. en forma de bolos. Una dosis inicial de 0,5-0,6 mg/kg iv se administró en pacientes ASA I-II, siguiendo cada 30-60 segundos de 10-20 mg iv de mantenimiento a discreción del anestesista. En pacientes

ASA III-IV la dosis inicial disminuyó a 0,25-0,35 mg/kg iv. con el mismo esquema de mantenimiento. El objetivo principal con dicha pauta fue conseguir alcanzar y mantener un nivel de sedación óptimo, definido para procedimientos endoscópicos de EGD como sedación moderada, correspondiente al nivel 3 de la OAA/S, con valores estimados para el bispectral index (BIS) entre 70-80. Sólo una vez alcanzado el nivel de sedación deseado con la pauta de dosificación de propofol indicada (inducción \pm bolos si precisaban) se procedió al inicio de la exploración endoscópica. La regulación de la dosis de mantenimiento y la frecuencia de administración fluctuaron en función de tres factores: la tolerancia percibida por el anestesista a la exploración por parte del paciente (movimientos, tos, náuseas, agitación), el nivel de sedación diana (OAA/S de 3) y de las características físicas y factores individuales de cada paciente (edad, peso, hábitos tóxicos), en cualquier caso los bolos se administraron dentro de los márgenes de dosis y periodos indicados (10-20 mg cada 30-60 segundos).

Todos los pacientes recibieron oxígeno en forma de gafas nasales a ritmo de 4 lpm al menos 180 segundos antes del procedimiento y durante la realización del mismo. Las constantes fueron medidas y registradas de forma continua en lo referente a pulsioximetría, registro electrocardiográfico y presión arterial no invasiva intermitente cada 120 segundos, además y para control de nivel de sedación se realizó la valoración clínica continua del nivel de alerta e inconsciencia por el anestesista mediante la escala OAA/S y como valor objetivo la medición del *bispectral index* con 4 electrodos frontales (Phillips Aspec Medical System; USA).

Se consideraron efectos adversos la aparición de hipoxemia (SatO₂<90% ó descenso >4% respecto a la cifra basal si la misma se

encontrara $\leq 93\%$), bradicardia (< 60 lpm ó descenso $> 10\%$ respecto a la basal), hipotensión arterial (tensión arterial sistólica < 90 mmHg ó tensión arterial diastólica < 60 mmHg), reacción anafiláctica, broncoaspiración ó metahemoglobinemia. En caso de sospecha clínica de metahemoglobinemia secundaria a lidocaína; cianosis con saturación normal de oxígeno, una muestra de sangre arterial se remitiría para determinación de co-oximetría previo a la instauración del tratamiento específico.

En ausencia de complicaciones los pacientes fueron dados de alta con las recomendaciones generales, en el tiempo mínimo establecido para alcanzar un valor mínimo de 9 puntos según la clasificación de Aldrete.

IVd. Registro de datos:

Se registraron para el posterior análisis estadístico los siguientes datos: edad, sexo, peso (kg), talla (m), clasificación ASA, indicación, índice de Mallampati, EGD previas bajo sedación, historia previa de abuso de alcohol-drogas, dosis de propofol administrada total y durante el procedimiento (mg), tiempo de la exploración (total y parcial entendiendo al mismo como el periodo desde la introducción del endoscopio hasta su retirada; sg), nivel promedio de BIS alcanzado, exploración completa o incompleta y complicaciones: desaturación, hipotensión, bradicardia, aspiración (diagnóstico clínico mediante tos, fiebre y/o infiltrados pulmonares 24 horas tras la exploración), broncoespasmo y metahemoglobinemia. Se registró también la valoración de la satisfacción global ante la facilidad de realización de exploración por el endoscopista (muy satisfecho, satisfecho, neutral e insatisfecho), y la facilidad de alcanzar y mantener la sedación al nivel deseado por el anestesista (muy satisfecho, satisfecho, neutral e insatisfecho) mediante escala de cuatro

elementos tipo Likert. Este protocolo ha sido registrado en ClinicalTrials.gov (Identificador: NCT01489891).

IVe. Análisis estadístico:

Los resultados están expresados como media \pm desviación estándar para variables continuas. Las comparaciones de este tipo de variables se realizaron mediante el test de la t de Student. Las variables categóricas se expresaron en porcentajes empleando el test de Pearson χ^2 en sus comparaciones. Todas las comparaciones estadísticas se realizaron bajo un nivel de significación menor de 0,05. Se ha realizado un análisis estratificado para controlar posible efecto de las variables de confusión.

El paquete informático estadístico Stata v.11 (StataCorp. 2009. *Stata Statistical Software: Release 11*. College Station, TX: StataCorp LP) fue el empleado para el análisis estadístico.

El tamaño muestral fue calculado en base al objetivo primario; la reducción de dosis total media de propofol en al menos 30 mg para alcanzar y mantener el mismo nivel de sedación objetivo, en el grupo con lidocaína frente al placebo. Por estudios previos conocemos que la desviación estándar para la administración de propofol como fármaco único en las EGD con sedación moderada y con pautas de infusión en bolos similar a la empleada resulta en ~ 50 mg¹⁶⁶. Se calculó, según tales premisas, la necesidad de inclusión de al menos 59 pacientes en cada rama del estudio (L y P) para la detección de diferencias estadísticamente significativas aceptando un riesgo α de 0.05 y un poder estadístico del 90%.

Los datos se recogieron mediante hoja de registro conformada **[anexo D]** para su posterior análisis empleando un diccionario de variables preestablecido **[anexo E]**.

IVf. Seguridad (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios):

-Definiciones adaptadas al ensayo clínico:

a. Acontecimientos adversos (no específicos a lidocaína):

Hipoxemia (SatO₂<90% ó descenso >4% respecto a la cifra basal si la misma se encontrara ≤93%), bradicardia (<60 lpm ó descenso >10% respecto a la basal), hipotensión arterial (tensión arterial sistólica < 90 mmHg ó tensión arterial diastólica < 60 mmHg), aspiración, broncoespasmo, metahemoglobinemia, perforación de víscera hueca, reacción anafiláctica, tos, sangrado digestivo, epistaxis, nerviosismo, euforia, aprensión, confusión, vértigos, tinitus, somnolencia, visión borrosa, vómitos, distermia, temblor, tics, convulsiones, inconsciencia, acidosis metabólica, rabdomiolisis, hiperpotasemia, hiperlipidemia, fallo renal agudo, edema pulmonar agudo, cetonuria, dolor en el punto de infusión intravenoso y dolor abdominal.

b. Acontecimientos adversos graves (no específicos a lidocaína):

Hipoxemia (SatO₂<85% ó que precise de ventilación invasiva), bradicardia (<40 lpm que precisa medidas farmacológicas para reversión), hipotensión arterial (tensión arterial sistólica < 90 mmHg ó tensión arterial diastólica < 60 mmHg que no responda a expansión de volumen y ajuste de dosis sedantes), aspiración (neumonitis clínica asociada con necesidad de ingreso y antibioterapia), broncoespasmo severo y refractario (broncodilatadores y corticoides), metahemoglobinemia (MtHb>45%), perforación de víscera hueca,

reacción anafiláctica grave (refractaria a corticoides), sangrado digestivo (precisa intervención endoscópica), convulsiones, inconsciencia prolongada, acidosis metabólica, rabdomiolisis, hiperpotasemia, hiperlipidemia, fallo renal agudo, edema pulmonar agudo, cetonuria [7 últimos parámetros unidos en conjunto conocidos como el síndrome de infusión de propofol].

c. Reacciones adversas (específicas a lidocaína):

Potencialmente relacionadas causalmente a la lidocaína se pueden considerar: bradicardia (<60 lpm ó descenso $>10\%$ respecto a la basal), hipotensión arterial (tensión arterial sistólica < 90 mmHg ó tensión arterial diastólica < 60 mmHg), aspiración, broncoespasmo, metahemoglobinemia, reacción anafiláctica, tos, nerviosismo, euforia, aprensión, confusión, vértigos, tinitus, somnolencia, visión borrosa, vómitos, distermia, temblor, tics y convulsiones.

d. Reacciones adversas graves (específicas a lidocaína):

Potencialmente relacionadas causalmente a la lidocaína se pueden considerar: bradicardia (<40 lpm que precisa medidas farmacológicas para reversión), hipotensión arterial (tensión arterial sistólica < 90 mmHg ó tensión arterial diastólica < 60 mmHg que no responda a expansión de volumen y ajuste de dosis sedantes), aspiración (neumonitis clínica asociada con necesidad de ingreso y antibioterapia), reacción anafiláctica grave (refractaria a corticoides), broncoespasmo severo y refractario (broncodilatadores y corticoides) y metahemoglobinemia (MtHb $>45\%$).

-Criterios de atribución de causalidad de acontecimiento adverso grave a reacción adversa grave a lidocaína adaptadas a nuestro ensayo clínico:

Si tras el consecuente desenmascaramiento en casos de acontecimiento grave el producto administrado se tratara de lidocaína se podrían encontrar 4 escenarios en el estudio:

a. Reacción idiosincrásica a lidocaína:

Sólo la lidocaína puede producir metahemoglobinemia como signo patognomónico. Se establecerían medidas de prevención con el fin de evitar pacientes susceptibles a tales eventos en los criterios de exclusión previos al reclutamiento en el estudio.

b. Reacción idiosincrásica a propofol:

Sólo el propofol puede producir hipoxemia grave, convulsiones, inconsciencia prolongada, acidosis metabólica, rabdomiolisis, hiperpotasemia, hiperlipidemia, fallo renal agudo, edema pulmonar agudo y cetonuria [7 últimos parámetros unidos en conjunto conocidos como el síndrome de infusión de propofol].

c. Reacción farmacológica indistinguible:

Ambos pueden ser causantes de bradicardia (<40 lpm que precisa medidas farmacológicas para reversión), hipotensión arterial (tensión arterial sistólica < 90 mmHg ó tensión arterial diastólica < 60 mmHg que no responda a expansión de volumen y ajuste de dosis sedantes), aspiración (neumonitis clínica asociada con necesidad de ingreso y antibioterapia), broncoespasmo severo y refractario (broncodilatadores y corticoides) y reacción anafiláctica grave (refractaria a corticoides).

d. Acontecimiento adverso grave no asociado a fármacos:

Perforación y hemorragia digestiva en relación al procedimiento endoscópico *per se*.

Todo acontecimiento adverso ocurrido en el seno del estudio fue tratado mediante el cuidado adecuado, proporcional y necesario para la subsanación del daño. Para ello se establecen cuidados anestésicos monitorizados avanzados durante la exploración y básicos en las 2 horas posteriores a la

misma por personal de enfermería cualificado. El alta de la Unidad de Endoscopias no se produjo hasta la consecución de los criterios de Aldrete y siempre que no se hubieran producido acontecimientos adversos graves. En el caso de producirse se instaurarán las medidas de cuidado oportunas para la subsanación del daño incluyendo el ingreso hospitalario si fuese necesario. La dirección del centro así como la adecuación de las instalaciones ha sido acreditada para el presente EC. De igual forma se ha contratado el seguro obligatorio con la finalidad de cobertura de posibles reclamaciones derivadas del mismo.

-Descripción del procedimiento de notificación de las RAGI y del responsable de comunicación en nuestro ensayo clínico:

El responsable de comunicación en este ensayo clínico es el investigador principal. En caso de reacción adversa grave o inesperada (RAGI) se notificarían de acuerdo con la normativa vigente sobre ensayos clínicos en España, a la AEMPS, al CEIC del Hospital Universitario de la Princesa, a las autoridades sanitarias de la Comunidad Autónoma de Madrid y al monitor, en los plazos (plazo inferior a 15 días naturales y 7 en caso de fallecimiento) y forma establecidos.

Para ello se estableció un registro del acontecimiento adverso, intensidad, historia clínica previa del paciente, cronograma de actuación, dosis recibidas de fármacos y resultado final del proceso. Dicho documento sería remitido, preferiblemente vía telemática, a las agencias descritas para su análisis, quedando la realización, continuidad o suspensión del EC a decisión propia de los organismos competentes.

Los acontecimientos adversos graves derivados exclusivamente del uso del propofol y del procedimiento endoscópico, quedaron excluidos de dichas

comunicaciones al no estar relacionados con el empleo del fármaco a estudio en el presente EC.

V. CONSIDERACIONES ETICO-LEGALES:

Los ensayos clínicos (EC) con medicamentos, bien diseñados y realizados, se consideran la mejor herramienta científica disponible para demostrar la eficacia y seguridad de una nueva medida profiláctica, diagnóstica o terapéutica. Sin embargo, es preciso conciliar la promoción de la investigación en seres humanos, con el respeto a la dignidad, la protección de los derechos y el bienestar de las personas sanas o de los pacientes que participen en la investigación, así como la salvaguarda de su integridad física y mental. Durante los últimos años el número de EC aumentado de forma considerable debido a la existencia de un mayor número de principios activos comercializados para uso médico y a los requerimientos, más rigurosos, por parte de las autoridades sanitarias para demostrar la eficacia de los fármacos que se van a comercializar.

Los ensayos clínicos no se llevan a cabo únicamente sobre nuevos tratamientos sino también sobre aquellos que se encuentran en el mercado, con el fin de evaluar la eficacia de nuevas medidas terapéuticas, nuevas vías de administración, nuevas formas farmacéuticas o nuevas indicaciones de un mismo principio activo, o para ampliar la información sobre eficacia y seguridad del fármaco. En estos últimos supuestos se enmarca nuestro EC, ya que se pretende investigar como una medida de anestesia local habitual en endoscopias sin sedación mediante el uso de la lidocaína puede tener una repercusión positiva, hasta ahora no demostrada, en términos de reducción de la dosis de propofol en endoscopias bajo sedación, y en consecuencia de una

reducción de efectos adversos derivados de su uso y mayor satisfacción del personal que lo utiliza.

El presente EC ha sido elaborado de acuerdo con una metodología que utiliza criterios rigurosos referentes al objetivo y diseño de la investigación, la selección de los enfermos, el estudio de los factores que influyen en el pronóstico, la valoración de la toxicidad y de la respuesta, así como, el análisis estadístico de los resultados.

El presente estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética e Investigación del Hospital de la Princesa, responsable de garantizar que la investigación que involucra a seres humanos se realice con rigor metodológico, en concordancia con las leyes y normas nacionales que rigen esta práctica, y de acuerdo con los principios éticos básicos.

Un EC es un estudio experimental en el que los participantes son asignados de forma aleatoria a recibir un tratamiento o intervención entre 2 ó más opciones posibles. La asignación aleatoria debe realizarse, como en nuestro caso, tras haber tomado la decisión de incluir al paciente en el estudio al no presentar criterios de exclusión preestablecidos y haber obtenido en consentimiento informado oral y escrito del paciente.

La definición de un EC, tal y como se recoge en el Real Decreto 561/1993 por el que se establecen los requisitos para la realización de los ensayos clínicos con medicamentos es la siguiente:

-Toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines; a) obtener información farmacológica, b) establecer su eficacia terapéutica, profiláctica o diagnóstica; c) conocer el perfil de sus reacciones adversas.

-Se considerará siempre evaluación experimental aquel estudio en el que se utilice una sustancia no autorizada como especialidad farmacéutica o bien se utilice una especialidad farmacéutica en indicaciones o condiciones de uso distintas a las autorizadas. La utilización de un medicamento en alguna de estas dos esferas únicamente puede realizarse en el seno de un EC o uso compasivo.

-Se considerará siempre evaluación experimental aquel estudio en el que los sujetos sean asignados a un grupo u otro de intervención terapéutica de forma aleatoria, o bien se condicione, directa o indirectamente, el proceso de prescripción médica habitual.

La necesidad de conciliar los derechos del individuo que recibe el tratamiento, preservándolo del abuso o explotación, con el interés de la sociedad en el avance del conocimiento médico marcan las normas éticas y legales a las que debe someterse la investigación en humanos. Desde el punto de vista jurídico la ley 25/1990 del medicamento, dedica el título III a regular la realización de EC con medicamentos, que posteriormente fue desarrollada por el RD 561/1993. En ambos documentos se hace referencia al cumplimiento de las “Normas de Buena Práctica Clínica” (BPC), según las cuales los EC deben ser diseñados, realizados y comunicados de modo que se asegure que los datos son fiables y que se protegen los derechos y la integridad de los sujetos, manteniendo la confidencialidad de los datos. Esta norma se amplió a nivel nacional con la ley 29/2006 sobre las garantías del Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios, el Real Decreto 223/2004 por el que se regula la realización de EC y su circular 7/2004 sobre investigaciones clínicas con productos sanitarios. Por su parte el parlamento europeo aprobó el 4 de Abril de 2001 la Directiva 2001/20/CE sobre la aplicación de las BPC en la

realización de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano. Esta directiva tiene además el objetivo de agilizar la tramitación de las autorizaciones para la realización de EC con medicamentos. En nuestro entorno regional el decreto 39/1994 reguló las competencias de la Comunidad de Madrid en materia de ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestro EC se enmarca según sus características como un ensayo de fase IV ó estudio postautorización, aleatorizado, doble ciego, unicéntrico y controlado por placebo. Existe un acuerdo general sobre la utilidad de realizar estudios de farmacovigilancia, post-autorización ó fase IV con medicamentos comercializados, teniendo como principales objetivos estudiar alguna de las siguientes cuestiones (circular 18/90 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, directrices para la realización de estudios de farmacovigilancia): a) efectos de los medicamentos a largo plazo; b) efectos adversos infrecuentes; c) efectividad terapéutica en condiciones asistenciales reales; d) eficacia en nuevas indicaciones terapéuticas; e) factores modificadores de la eficacia tales como polimedicación, gravedad de la enfermedad ó factores relacionados con el estilo de vida.

Va. Aspectos metodológicos:

1. Justificación del estudio: En el protocolo quedan definidos los objetivos (principal y secundarios), la relevancia de la reducción de la dosis total de propofol en las endoscopias bajo sedación con dicha modalidad, el conocimiento actual del uso de ambos fármacos en endoscopia digestiva (evidencia previa) y el interés de los resultados al no existir estudios similares previos en la bibliografía médica. Se describe el la cuantificación del tamaño

muestral para encontrar diferencias significativas en la dosis de propofol teniendo en cuenta la dosificación promedio del fármaco en condiciones previas de la literatura (α 0,05; β 0,2), enmascaramiento mediante administración de dosificador codificado por personal entrenado y distinto al del procedimiento en sala aparte (sesgo de valoración) y aleatorización (sesgo de selección) mediante sobres cerrados codificados y estratificados en función del grado de riesgo anestésico al emplear pautas diferenciales de propofol para la seguridad en ambos grupos. Todos estos parámetros fortalecen la validez interna del estudio.

2. Protocolo de selección de pacientes: Quedan perfectamente definidos en material y métodos los criterios de inclusión y exclusión siguiendo criterios de seguridad principalmente.
3. Diseño estadístico: Se describen el método estadístico para el procesamiento de las variables, los grados de significación exigibles para descartar la hipótesis nula y se cuenta con la colaboración de la Unidad de Apoyo Metodológico del Hospital Universitario de la Princesa para el análisis estadístico. Se trata de un análisis por *intención de tratar*.

Vb. Principios éticos:

La ética científica exige que el EC demuestre resultados veraces, fiables y reproducibles, exentos de tendencias viciosas, cumpliendo los requisitos legales y los acuerdos deontológicos internacionales. También contempla que los resultados de los EC sean comunicados a la comunidad científica con toda honestidad para que, admitidos por la misma, aumente el conocimiento de la

enfermedad y de los modos de tratamiento. Entre los códigos éticos internacionales más relevantes destacan: Nuremberg (1947), la declaración de Helsinki (1964), la declaración de Tokio (1975), la declaración de Venecia (1983) y la declaración de Hong-Kong (1989). Estos códigos contemplan una serie de requisitos obligatorios para valorar idóneo un EC: experimentación básica previa y animal, consentimiento informado, libertad del sujeto para abandonar el estudio, adecuada relación riesgo/beneficio, solvencia del investigador, prevalencia del interés individual y colectivo, existencia de un protocolo, no privar a un enfermo de un tratamiento eficaz y fidelidad en la publicación de los resultados. Para todo ello es necesario tener en consideración algunos aspectos éticos.

1. Autonomía o respeto a las personas: Refleja el derecho del paciente a aceptar o rechazar un tratamiento, a elegir entre las distintas alternativas terapéuticas o, en caso de incapacidad, a ser representado. Son necesarias dos condiciones para ejercer la autonomía: a) ejercicio de la libertad en la toma de decisiones o, dicho de otra forma, la independencia de influencias controladoras; b) capacidad individual o, en su defecto, disponer de un representante. Para ejercer el principio de autonomía el paciente es preciso de que disponga de la información adecuada, mantenga la interacción con las partes interesadas y se asegure la comprensión y la voluntariedad de las decisiones. La máxima expresión del principio de autonomía es la obtención del consentimiento informado verbal y escrito. El consentimiento informado es un proceso informativo mediante el cual, en un lenguaje asequible, el paciente recibe del médico toda aquella

información sobre tratamientos, alternativas y riesgos que le permita tomar una decisión al respecto. El consentimiento es un requisito fundamental en los EC y sus características esenciales comprenden: calidad de la información, competencia del que da el consentimiento y finalidad. El principio de autonomía queda respetado en nuestro estudio al ofrecerse el mismo sólo a personas mayores de 18 años, competentes para comprender la información y ejercer su libertad voluntaria de participar en el estudio y poder discutir con el investigador principal o sus acompañantes la participación en el mismo o la denegación del consentimiento en cualquier momento tras su otorgamiento. La exclusión del paciente en condiciones de urgencia, de menores de edad, inconsciencia o incapacidad mental aclara aún más el marco de nuestro estudio en este supuesto. El consentimiento de nuestro estudio define el objetivo, los riesgos y beneficios esperados, respeta el principio de libertad y complementa los consentimientos habituales de endoscopia digestiva alta y anestesia general del centro.

2. Principio de beneficencia: Siempre vinculado con la voluntad del paciente argumenta como es necesario comprobar que los beneficios esperados para el participante superen a los posibles riesgos, y en cualquier caso que se han previsto medidas para maximizar el beneficio y minimizar los posibles riesgos. Existen dos clases de efectos adversos: a) dosis-dependiente: a este respecto cabe decir como resulta para el propofol uno de los objetivos principales de medida del estudio, ya que con la

intervención en investigación mediante el uso de lidocaína se pretende disminuir la dosis de fármaco y por ende reducir sus frecuentes efectos adversos. Por otro lado la dosificación de lidocaína ha sido ajustada a 50 mg en relación a literatura previa y a su ficha técnica por lo que la sobredosificación no se considera potencialmente probable en nuestro EC; b) idiosincrásica: la exclusión de pacientes con hipersensibilidad o antecedentes de reacciones previas conocidas a propofol o anestésicos del grupo amida disminuyen la posibilidad de aparición de efectos adversos, no obstante, la aparición de eventos adversos serios queda atenuada por la realización del EC en un entorno hospitalario, con certificado de idoneidad de las instalaciones y la presencia de un especialista acreditado de Anestesiología y Reanimación presencial en todas las exploraciones. Ello asegura el cumplimiento del protocolo de administración de propofol, maximiza la seguridad para el paciente en caso de incidente y promueve la monitorización subjetiva y objetiva del paciente sedado, hechos que no pueden ser asegurados en caso de administración por personal no cualificado según las tendencias cada vez más frecuentes (sedación por enfermería, endoscopista u otras modalidades...). El principio de beneficencia no obstante, no se relaciona estrictamente con los participantes, sino en realidad más con el beneficio para la sociedad, es decir, la acumulación de nuevos conocimientos y el avance de la ciencia. Así tanto el riesgo como el beneficio de los EC han de valorarse desde el punto de vista físico, psicológico, social, económico y

científico. Si nuestro estudio consigue demostrar su objetivo, el uso de lidocaína resultaría en una reducción global de dosis y efectos adversos del propofol con importantes implicaciones en un aumento de la seguridad de las exploraciones endoscópicas y en una posible mejoría de la eficiencia en las mismas.

3. Principio de no maleficencia: La declaración de Helsinki establece que los beneficios, los riesgos, la carga y la eficacia de una nueva intervención deben probarse en comparación con los de la mejor intervención comprobada hasta el momento, excepto en las siguientes circunstancias: el uso de placebo, o la falta de tratamiento, es aceptable en estudios en los que no existe ninguna intervención comprobada hasta el momento, o donde por razones metodológicas sólidas desde el punto de vista científico y convincentes, el uso de placebo sea necesario para determinar la eficacia o seguridad de una intervención, y los participantes que reciben el placebo o no reciban ningún tratamiento no estén sujetos a ningún riesgo de daño serio o irreversible. La corrección metodológica de nuestro estudio, el uso justificado de placebo, la ausencia de daño intencionado probable con el uso del principio activo, la ausencia de evidencia sobre el papel claramente beneficioso de la lidocaína tópica en conjunto al del propofol y la ausencia de diferencias para el paciente en relación al confort alcanzado con la sedación entre ambos regímenes hace que nuestro EC cumpla con el principio de no maleficencia.
4. Justicia distributiva: Según la forma de selección del estudio y el centro donde se realiza no existe riesgo de exclusión o de

segregación socioeconómica en la inclusión de los individuos a estudio ni en la aleatorización sesgada de los pacientes. El área sanitaria en el que se circunscribe este EC presenta estratos de población de todos los niveles económicos con representación de inmigrantes en la población a análisis. Por otro lado la realización del estudio no interferirá de ningún modo con la actividad habitual de la unidad de endoscopia digestiva, siendo los pacientes citados para EGD bajo sedación con los criterios habituales del centro no suponiendo demora o precocidad mayor por el desarrollo del estudio. Así mismo los medios materiales y tecnológicos habituales en este tipo de procedimientos no se variarán, lo cual no supone que la realización del EC no supondrá un coste adicional a la institución donde se realiza. Para terminar este punto destacar que el presente EC no está financiado por empresa privada ni el personal investigador recibe ningún tipo de remuneración adicional por la consecución del mismo, comprometiéndose a la publicación de los resultados independientemente de cual sea su resultado final.

VI. RESULTADOS:

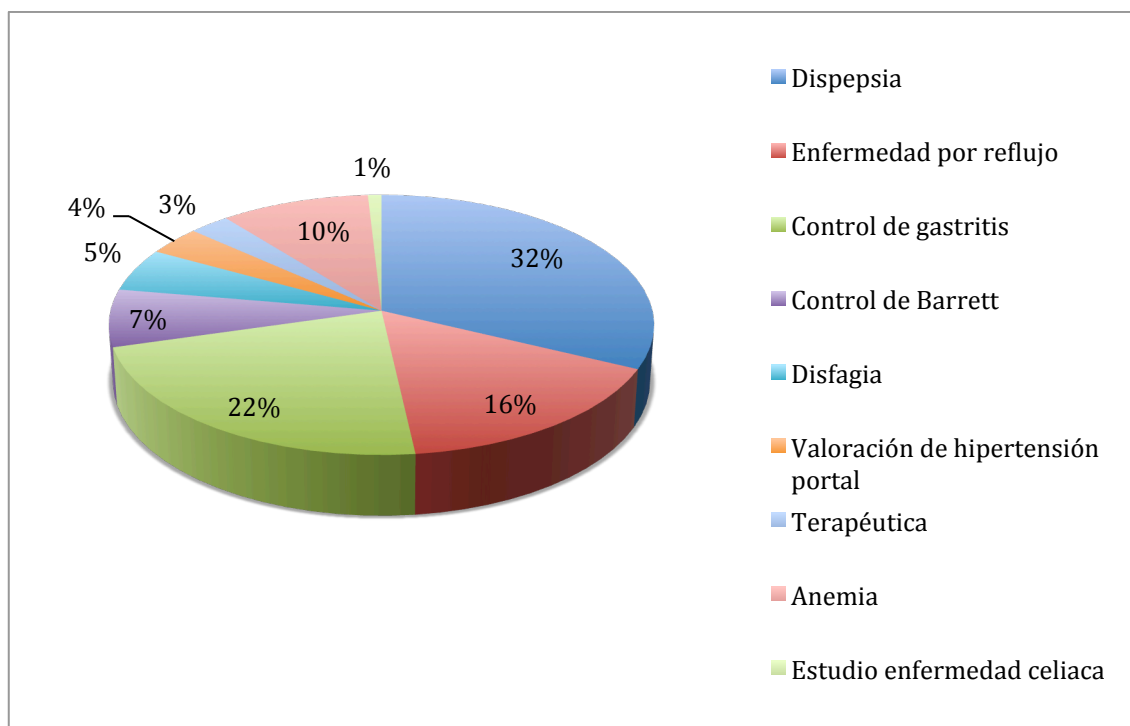
Vla. Características de los pacientes:

Se reclutaron de forma prospectiva y consecutiva 127 pacientes que fueron remitidos a la Unidad de Endoscopias del Hospital Infanta Cristina con indicación para la realización de una endoscopia digestiva alta bajo sedación entre los meses de Enero a Mayo del 2012. Tras aplicar los criterios de exclusión tres pacientes fueron desestimados en el proceso de inclusión, dos de los cuales por ser menores de 18 años y el tercero por presentar antecedentes personales de sensibilización a anestésicos del grupo amida. Por otro lado cuatro pacientes rechazaron voluntariamente su inclusión y participación en el estudio. De esta forma, 120 pacientes formaron parte finalmente del proyecto cumplimentando el pertinente consentimiento informado, de los cuales y para el análisis final una paciente del grupo lidocaína fue excluida al producirse un problema técnico en la sala de endoscopias con la imposibilidad de recoger los parámetros de valoración en la exploración. Así se analizaron los datos de 119 pacientes que tras el desenmascaramiento se distribuyeron en 59 pacientes con lidocaína y 60 pacientes en el grupo placebo.

Las indicaciones para la realización de la esófago-gastro-duodenoscopia están resumidas en el **gráfico 1**. La indicación más común fue el estudio de dispepsia en el 32% de los pacientes, seguida por el control mediante biopsias de pacientes con gastritis crónica en el 22%, investigación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en el 16%, estudio de anemia ferropénica en el 10%, controles histológicos programados de progresión en el esófago de

Barrett en un 7% y una miscelánea de indicaciones incluidas el estudio de celiaca, disfagia, terapéutica no urgente y valoración de hipertensión portal en el 13% restante.

GRÁFICO 1. Indicaciones para la esófago-gastro-duodenoscopia



Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la **tabla 13**. La edad media se situó en los 50.7 ± 15.3 años con una mayor proporción de mujeres participantes (62.2%). El IMC se situó en 28 lo que denota un sobrepeso global en la población analizada. Los pacientes incluidos en su mayoría pertenecieron a grupos de bajo riesgo anestésico (ASA I-II 78.1%), con una buena apertura y visualización de las estructuras faríngeas a la apertura bucal (Índice de Mallampati I-II del 82.3%) y en los que tanto el abuso de drogas (8.4%) cómo la realización de una endoscopia previa con sedación (17.6%) fueron circunstancias poco frecuentes.

Tabla 13. Características generales de la población a estudio

n	119
Edad (años)	50.7±15.3
Sexo masculino	45 (37.8%)
Peso	73.8±15.7
Talla	162.2±10.4
IMC	28
ASA I-II	93 (78.1%)
Mallampati I-II	98 (82.3%)
Abuso de drogas	10 (8.4%)
Endosc. previa	21 (17.6%)
BIS promedio	68.4±7.6

Las variables cuantitativas se expresan como media con su desviación estándar.

Las variables cualitativas se expresan como valores absolutos; entre paréntesis se indica su proporción respecto al total de la muestra.

Tras el proceso de aleatorización se distribuyeron 59 pacientes en el grupo lidocaína y 60 pacientes en el grupo placebo. Ambos grupos mostraron unas diferencias de escasa relevancia clínica respecto a sus características basales en relación a los distintos factores de confusión valorados en nuestro ensayo clínico sin diferencias estadísticamente significativas. Existe una distribución equitativa entre ambos grupos en relación a riesgo anestésico, edad, sexo, escala de Mallampati, abuso de drogas y experiencia previa en relación a endoscopias con sedación. Tras el proceso de aleatorización la variable peso de los pacientes fue mayor en los individuos expuestos a placebo respecto a aquellos con lidocaína con una diferencia de 5.8 kg [-0.1,-11.4] a favor del grupo placebo. La distribución de las características basales entre ambos grupos se resume en la **tabla 14**.

Tabla 14. Comparabilidad entre los grupos de pacientes sometidos a lidocaína vs placebo

	Lidocaína	Placebo	dif*	p
n	59	60		
Edad (años)	49.7±15.81	51.7±14.9	-2 [-7.6, 3.5]	ns (p=0.47)
Sexo masculino (%)	51.1 [37-65]	48.6 [37.6-51.8]	1.1 [0.5-2.3]	ns (p=0.85)
Peso (kg)	70.8±14	76.6±17	-5.8 [-0.1,-11.4]	p=0.04

Talla (cm)	162.1±9	162.2±11	0.1 [-3.6,3.7]	ns (p=0.5)
ASA I-II	50.4 [40.5-60.5]	46.1 [28.7-64.5]	1.1 [0.7-1.7]	ns (p=0.6)
Mallampati I-II	51 [41.2-60.7]	48.9 [24.4-66.5]	0.84 [0.5-1.4]	ns (p=0.49)
Abuso drogas	50 [26.3-76.3]	49.5 [40.3-58.7]	1 [0.5-1.9]	ns (p=1)
Endosc. previa	47.6 [28.3-67.6]	50 [40.2-59.7]	0.95 [0.6-1.5]	ns (p=0.8)

Las variables cuantitativas se expresan como media con su desviación estándar y las cualitativas como porcentajes con su intervalos de confianza para una significación del 95%.

*Las diferencias son expresadas como valores absolutos ó riesgo relativo con sus intervalos de confianza respectivos.

Vlb. Dosis de propofol (objetivo primario):

El propofol se administró en todos los casos según el protocolo establecido **[figura 8]**. Tras la dosis de inducción, ajustada por peso, se inició el procedimiento endoscópico una vez alcanzado el nivel de OAA/S 3. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos expuestos a lidocaína o placebo en relación a la dosis total (134.9±42.5 mg en el grupo lidocaína frente a 129.2±40.4 mg en el grupo placebo) ó parcial de propofol (40.9±33.7 mg en el grupo lidocaína frente a 38.9±31.4 mg en el grupo placebo). No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en relación al nivel de sedación alcanzado por BIS (68.1±7.5 en los pacientes con lidocaína y 68.8±7.6 en pacientes sometidos a placebo) ni en relación al tiempo medio de la exploración total (405±134.8 sg en el grupo lidocaína frente a 387±127.6 sg en el grupo placebo) o parcial (281.8±137.3 sg en el grupo lidocaína frente a 265.5±122.3 sg en el grupo placebo), si bien existe una tendencia en relación a un mayor tiempo de exploración en los pacientes a los que se les administró lidocaína. Con el fin de comparar ambos grupos controlando los factores confusores del tiempo exploratorio y peso del paciente se ofrecen los datos correspondientes a la cantidad de propofol ajustada a peso y tiempo (mg/kg/min). En tales condiciones, nuevamente, no se producen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ni en los valores

totales (310.7 ± 139.2 mg/kg/min en el grupo lidocaína frente a 280.1 ± 87.7 mg/kg/min en el grupo placebo), ni desde la introducción a la retirada del endoscopio (135.3 ± 151.7 mg/kg/min en el grupo de anestésico tópico frente a 122.7 ± 96.5 mg/kg/min en el grupo placebo). Los datos relacionados con lo expuesto en relación a la comparación global de ambos grupos se resumen en la **tabla 15**.

Tabla 15. Influencia de lidocaína en la dosis de propofol

	Lidocaína	Placebo	dif*	p
BIS promedio	68.1 ± 7.5	68.8 ± 7.6	0.76 [-2, 3.5]	ns (p=0.58)
Valores totales exploración				
-Tiempo total exploración (sg)	405 ± 134.8	387 ± 127.6	18.6 [-29, 66.2]	ns (p=0.44)
-Dosis total propofol (mg)	134.9 ± 42.5	129.2 ± 40.4	5.6 [-9.4, 20.7]	ns (p=0.45)
-Dosis total propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	310.7 ± 139.2	280.1 ± 87.7	30.6 [-11.5, 72.7]	ns (p=0.15)
Valores parciales exploración§				
-Tiempo parcial exploración (sg)	281.8 ± 137.3	265.5 ± 122.3	16.3 [-30.8, 63.5]	ns (p=0.49)
-Dosis parcial propofol (mg)	40.9 ± 33.7	38.9 ± 31.4	2 [-9.7, 13.8]	ns (p=0.73)
-Dosis parcial propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	135.3 ± 151.7	122.7 ± 96.5	12.6 [-33.5, 58.7]	ns (p=0.58)

Las variables cuantitativas se expresan como media con su desviación estándar y las cualitativas como porcentajes con su intervalos de confianza para una significación del 95%.

*Las diferencias son expresadas como valores absolutos ó riesgo relativo con sus intervalos de confianza respectivos.

§Los valores parciales representan las medidas registradas desde la introducción del endoscopio en la cavidad oral hasta su salida, no incluyen la inducción anestésica.

En orden de valorar la influencia de los distintos factores de confusión sobre la dosis de propofol se realizó el análisis comparativo de dosis administrada en función del sexo, edad, Mallampati, abuso de sustancias conocido, endoscopia previa con sedación y ASA mostrándose los resultados en la **tabla 16**. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a favor de unos mayores requerimientos de propofol en su medida total en función del sexo femenino (263.7 ± 87.9 mg/kg/min en el grupo hombres frente a 314.6 ± 127.9 mg/kg/min en el grupo mujeres; $p < 0.05$), los pacientes jóvenes (315.3 ± 118.9 mg/kg/min en menores de 65 años frente a 223.9 ± 73.7

mg/kg/min en el grupo de avanzada edad; $p<0.001$), y el menor nivel de riesgo anestésico (310.8 ± 121.3 mg/kg/min en el grupo ASA I-II frente a 239.8 ± 77.7 mg/kg/min en el grupo ASA III-IV; $p<0.001$). Estos dos últimos factores están relacionados entre sí al establecerse una asociación estadísticamente significativa en relación a una mayor proporción de pacientes jóvenes en los grupos de bajo nivel de ASA con un riesgo relativo de 3.2 [1.75-6.01; IC 95%]. Dichas diferencias quedaban anuladas si sólo se consideraban las dosis parciales en estas categorías.

Tabla 16. Influencia de los factores de confusión en la dosis de propofol ajustada a peso y tiempo

			dif*	p
EDAD	<65 años	>65 años		
Dosis total propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	315.3±118.9	223.9±73.7	91.4 [49.3, 133.5]	p<0.001
Dosis parcial propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	138.2±135.5	96±81.4	42.2 [-5.6, 90]	ns (p=0.08)
SEXO	Hombre	Mujer		
Dosis total propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	263.7±87.9	314.6±127.9	-59.9 [-93.8, -8]	p=0.02
Dosis parcial propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	111.5±101.9	139.6±139	-28.1 [-75.4, 19.2]	ns (p=0.2)
ASA	I-II	III-IV		
Dosis total propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	310.8±121.3	239.8±77.7	71 [21.2, 120.8]	p<0.001
Dosis parcial propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	135.9±136.3	104.1±80.1	31.9 [-23.6, 87.4]	ns (p=0.2)
MALLAMPATI	I-II	III-IV		
Dosis total propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	302.4±119.5	262.4±98.6	40 [-15.3, 95.3]	ns (p=0.1)
Dosis parcial propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	127.1±133.9	137.7±85.9	-10.6 [-71.5, 49.9]	ns (p=0.7)
ABUSO DE DROGAS	SI	NO		
Dosis total propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	320.5±92.1	293±118.7	27.5 [-48.9, 103.9]	ns (p=0.4)
Dosis parcial propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	120.3±87.1	129.8±129	-9.5 [-92.6, 73.6]	ns (p=0.8)
ENDOSCOPIA PREVIA	SI	NO		
Dosis total propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	260.2±102.7	302.8±118.6	-42.6 [-97.4, 12.2]	ns (p=0.1)
Dosis parcial propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	128.9±108.4	129±130.6	-0.1 [-60.1, 59.9]	ns (p=0.9)

Las variables cuantitativas se expresan como media con su desviación estándar con sus intervalos de confianza para una significación del 95%.

*Las diferencias son expresadas como valores absolutos con sus intervalos de confianza respectivos.

§Los valores parciales representan las medidas registradas desde la introducción del endoscopio en la cavidad oral hasta su salida, no incluyen la inducción anestésica.

Para terminar, y subanalizando la posible influencia de la lidocaína en la variación de las dosis en los distintos subgrupos de pacientes, se procedió a su estratificación en función de los factores de confusión: edad, sexo, ASA, Mallampati, abuso de fármacos sedantes y la realización de una endoscopia digestiva previa bajo sedación. En ninguno de los factores mencionados la lidocaína ejerce un efecto modificador de la cantidad de propofol administrado en términos totales o parciales, salvo en pacientes ASA I-II en los que la administración de lidocaína previa a la exploración presenta un efecto negativo, requiriendo mayores dosis totales de propofol que en pacientes del mismo grupo que recibieron placebo (336.5 ± 141.2 mg/kg/min en el grupo lidocaína frente a 284.6 ± 91.2 mg/kg/min en el grupo placebo; $p < 0.05$). En este conjunto de pacientes ASA I-II las características de edad (45.3 ± 13.5 años en pacientes con lidocaína y 48.7 ± 14.8 en el placebo), sexo femenino (66.6% en el grupo lidocaína vs 67.4% en placebo; RR 0.98 [0.74-1.31; IC95%]) y nivel de BIS alcanzado durante el procedimiento (67.4 ± 7.5 en pacientes sometidos a lidocaína y 69.6 ± 7.6 en el grupo placebo) fueron comparables entre los grupos de lidocaína y placebo, no justificando la diferencia encontrada. Este efecto sin embargo se minimiza sin alcanzar significación, cuando en el mismo grupo sólo se tiene en cuenta las dosis de propofol recibidas durante la exploración endoscópica (141.9 ± 175.2 mg/kg/min en los pacientes con anestésico tópico frente a 137.5 ± 95.2 mg/kg/min en el grupo sin principio activo). Los resultados del análisis estratificado se exponen en la **tabla 17**.

Tabla 17. Influencia sobre la dosis de propofol ajustada por peso y tiempo en relación a la exposición a lidocaína en función de las distintas características individuales de los pacientes (factores de confusión)

	Lidocaína	Placebo	dif*	p
EDAD				
<65 años				
-Dosis total propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	338.1±138.7	292±90.3	46.1 [-2.2, 94.4]	ns (p=0.06)
-Dosis parcial propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	147.2±165.6	128.9±96.5	18.3 [-37.7, 74.3]	ns (p=0.51)
>65 años				
-Dosis total propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	203.6±77.8	241.1±68	-37.5 [-96.5, 21.5]	ns (p=0.2)
-Dosis parcial propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	88.7±61.6	102.3±97.1	-13.6 [-80.8, 53.6]	ns (p=0.67)
SEXO				
Hombre				
-Dosis total propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	280±101.3	246.7±69.6	33.3 [-19.2, 85.8]	ns (p=0.2)
-Dosis parcial propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	97.3±95.5	125±108	-27.7 [-33.7, 89.1]	ns (p=0.36)
Mujer				
-Dosis total propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	330.4±157	299.6±92.1	30.8 [-28.5, 90]	ns (p=0.3)
-Dosis parcial propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	141.9±175.2	137.5±95.2	4.4 [-60.5, 69.3]	ns (p=0.89)
ASA				
I-II				p=0.03
-Dosis total propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	336.5±141.2	284.6±91.2	51.9 [2.8, 100.9]	
-Dosis parcial propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	149.6±164.5	122.1±99.6	27.5 [-28.6, 83.6]	ns (p=0.16)
III-IV				
-Dosis total propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	209.7±70	265.7±76.7	56 [-3.8, 115.8]	ns (p=0.06)
-Dosis parcial propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	79.4±63.3	125±88.9	-45.6 [-19.3, 110.5]	ns (p=0.16)
MALLAMPATI				
I-II				
-Dosis total propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	319.57±140	284.3±91.4	35.4 [-12.2, 83]	ns (p=0.14)
-Dosis parcial propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	136.1±159.2	117.7±102.1	18.4 [-35.4, 72.2]	ns (p=0.49)
III-IV				
-Dosis total propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	260.8±130.7	263.6±72.3	-2.8 [-96, 90.5]	ns (p=0.95)
-Dosis parcial propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	130.8±108	142.8±69.9	-12 [-93.2, 69.2]	ns (p=0.76)
ABUSO DE DROGAS				
SI				
-Dosis total propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	313.5±115.2	327.6±75.4	-14.1 [-156.1, 127.9]	ns (p=0.82)
-Dosis parcial propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	96.1±100.8	144.4±73.8	-48.3 [-177.1, 80.5]	ns (p=0.41)
NO				
-Dosis total propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	310.5±142.2	275.9±88.2	34.6 [-10.2, 79.4]	ns (p=0.12)
-Dosis parcial propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	138.9±155.1	120.8±98.6	18.1 [-31.1, 67.3]	ns (p=0.46)
ENDOSCOPIA PREVIA				
SI				
-Dosis total propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	297.6±116.3	226.1±79.1	71.6 [-18.4, 161.7]	ns (p=0.11)
-Dosis parcial propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	124.4±129.5	132.9±91.5	-8.5 [-110.1, 93.1]	ns (p=0.86)
NO				
-Dosis total propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	313.4±144.4	292.3±85.7	21.1 [-26.9, 69.1]	ns (p=0.38)
-Dosis parcial propofol ajustada a peso y tiempo (mcg/kg/min)	137.5±157	120.4±98.4	17.1 [-35.8, 70]	ns (p=0.52)

Las variables cuantitativas se expresan como media con su desviación estándar con sus intervalos de confianza para una significación del 95%.

*Las diferencias son expresadas como valores absolutos con sus intervalos de confianza respectivos.

§Los valores parciales representan las medidas registradas desde la introducción del endoscopio en la cavidad oral hasta su salida, no incluyen la inducción anestésica.

Vlc. Complicaciones y satisfacción del endoscopista/anestesista (objetivos secundarios):

Se produjeron complicaciones menores en el 29.4% de las exploraciones sin efectos adversos graves que conllevaran un riesgo vital ó que obligaran a la suspensión de la exploración y desenmascaramiento de ninguno de los viales codificados del estudio. No se sospechó la aparición de metahemoglobinemia en ninguno de los participantes del ensayo. La incidencia total de complicaciones resultó similar sin aparecer diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a estudio con una tasa de complicaciones del 32.2% [21.6-45%; IC95%] en el grupo lidocaína y del 26.7% [17-39%; IC95%] en el placebo. En relación a cada complicación analizada como evento individual en relación al global de complicaciones tampoco se apreciaron diferencias entre ambos grupos repartiendo su incidencia de forma similar. De esta forma ni los fenómenos de desaturación (57.1% [25-84.2%; IC95%] en los pacientes con anestésico tópico frente a 54.5% [38-70.1%; IC95%] en el grupo del placebo), la incidencia de bradicardia (13.6% [3.9-34.2%; IC95%] en los pacientes con lidocaína en relación al 25% [6.3-55.9%; IC95%] en el grupo del placebo), los eventos de hipotensión (63.6% [42.9-80.3%; IC95%] en los pacientes sometidos a lidocaína en oposición al 66.6% [43.6-84%; IC95%] en aquellos que recibieron placebo), la aspiración broncopulmonar (0% [0-17.4%; IC95%] en los pacientes expuestos a lidocaína frente al 5.5% [0-27.6%; IC95%] en aquellos en los que se aplicó placebo), ni

los episodios de broncoespasmo (9% [1.3-29%; IC95%] en los pacientes expuestos a lidocaína frente al 0% [0-27.7%; IC95%] en aquellos en los que se aplicó placebo) fueron significativamente mayores entre un grupo y otro. Los datos sobre las complicaciones globales y subcategorías entre ambos grupos se exponen ordenadamente en la **tabla 18**.

Tabla 18. Distribución de complicaciones entre grupos

Complicaciones	Lidocaína	Placebo	dif*	p
	32.2 [21.6-45]	26.7 [17-39]	1.2 [0.7-2.1]	ns (p=0.5)
Desaturación	57.1 [25-84.2]	54.5 [38-70.1]	1 [0.5-2.1]	ns (p=0.9)
Hipotensión	63.6 [42.9-80.3]	66.6 [43.6-84]	0.95 [0.6-1.5]	ns (p=0.8)
Bradicardia	13.6 [3.9-34.2]	25 [6.3-55.9]	0.54 [0.1-2.7]	ns (p=0.46)
Aspiración	0 [0-17.4]	5.5 [0-27.6]	-	ns (p=0.26)
Broncoespasmo	9 [1.3-29]	0 [0-20.7]	-	ns (p=0.19)

Las variables se expresan como porcentajes con sus intervalos de confianza para una significación del 95%.

El porcentaje de complicaciones expresa la incidencia de complicaciones en cada subgrupo de pacientes, las subcategorías indican la incidencia de cada complicación dentro de cada grupo respecto al total.

*Las diferencias son expresadas como riesgo relativo con sus intervalos de confianza respectivos.

Se define como desaturación como el descenso de la SatO₂ <90% ó >4% respecto a la cifra basal si la misma se encontrara ≤93%, hipotensión como la reducción de la tensión arterial sistólica < 90 mmHg ó tensión arterial diastólica < 60 mmHg y bradicardia como la caída de la frecuencia cardiaca durante el procedimiento <60 lpm ó descenso >10% respecto a la basal

No se apreciaron diferencias entre la incidencia de complicaciones y los grupos de riesgo identificados en nuestro estudio; edad avanzada, nivel de ASA, sexo, Mallampati, abuso de drogas previo, realización de endoscopia previa, dosis de propofol total administrada y profundidad de BIS [**tabla 19**].

Tabla 19. Distribución de complicaciones según los factores de riesgo

			dif*	p
EDAD	<65 años	>65 años		
	22.8 [11.8-39.2]	17.6 [10.8-27.2]	1.3 [0.6-2.7]	ns (p=0.25)
SEXO	Hombre	Mujer		

ASA	31.4 [18.4-48.1] I-II	41.2 [31.3-51.8] III-IV	0.7 [0.4-1.3]	ns (p=0.15)
MALLAMPATI	22.8 [11.8-39.2] I-II	21.2 [13.7-31.1] III-IV	1.1 [0.5-2.2]	ns (p=0.41)
ABUSO DE DROGAS	17.1 [7.7-33] SI	17.6 [10.9-27.2] NO	0.9 [0.4-2.3]	ns (p=0.47)
DOSIS PROPOFOLζ	2.8 [0-15.8] >277	10.6 [5.4-19.1] <277	0.2 [0.01-2]	ns (p=0.08)
NIVEL DE BIS	30.5 [20.2-43.2] <70	26.7 [17-39.1] >70	1.1 [0.6-2]	ns (p=0.32)
ENDOSCOPIA PREVIA	33.3 [24-44.2] SI	21 [10.8-36.6] NO	1.6 [0.8-3.1]	ns (p=0.08)
	17.1 [7.7-33]	20 [12.4-30.5]	0.8 [0.3-2]	ns (p=0.36)

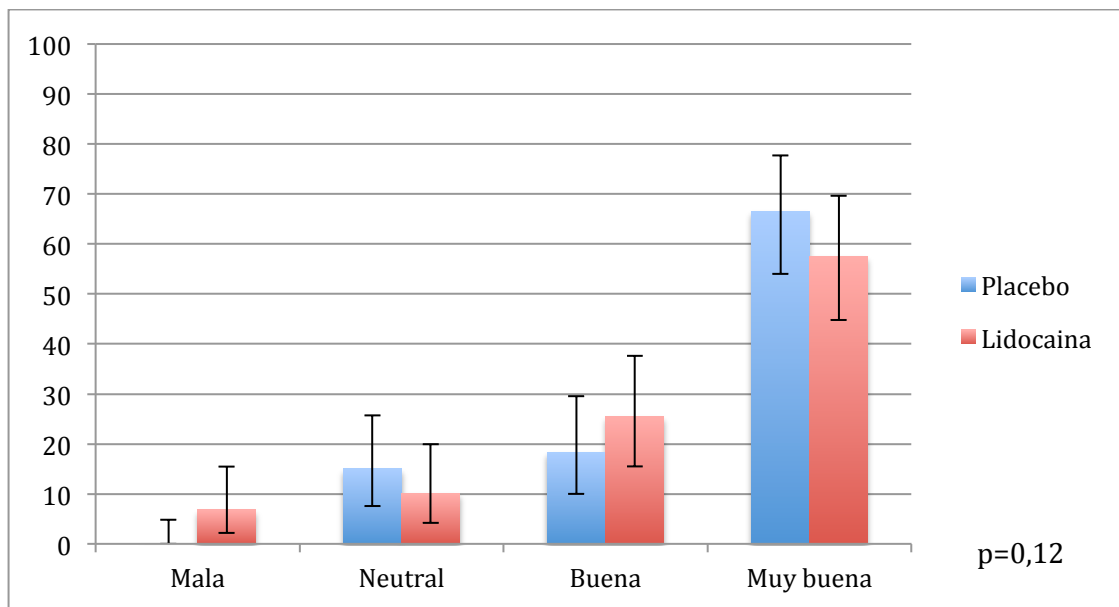
Las variables se expresan como porcentajes con sus intervalos de confianza para una significación del 95%.

*Las diferencias son expresadas como riesgo relativo con sus intervalos de confianza respectivos.

ζ La dosis de propofol reflejada como punto de corte se calculó como la mediana de la dosis total de propofol administrada a los pacientes en el estudio: 277 mg/kg/min.

En relación a la satisfacción del endoscopista se puede decir que en términos generales el uso sistemático de anestesia tópica faríngea en las esófago-gastro-duodenoscopias bajo sedación con propofol no modifica, según los resultados de nuestro estudio, la percepción del facultativo realizador en términos de que exista una mayor facilidad para la realización de la exploración. No hubo tampoco diferencias significativas en relación a la similar distribución de los pacientes en todos los niveles de la escala Likert previamente establecidos: mala (6.8% [2.2-15.5%; IC95%] en los pacientes con lidocaína en relación al 0% [0-4.8%; IC95%] en aquellos con placebo), satisfacción neutra (10.1% [4.2-19.9%; IC95%] en los pacientes sometidos a lidocaína en oposición al 15% [7.6-25.7%; IC95%] en aquellos que recibieron placebo), buena (25.4% [10-29.6%; IC95%] en los pacientes a los que se aplicó lidocaína frente al 18.3% [15.5-37.6%; IC95%] en los que se administró placebo) y muy buena (57.6% [54-77.7%; IC95%] en los enfermos con lidocaína frente al 66.6% [44.8-69.7%; IC95%] en los que se usó placebo). Se presenta como expresión gráfica en el **gráfico 2**.

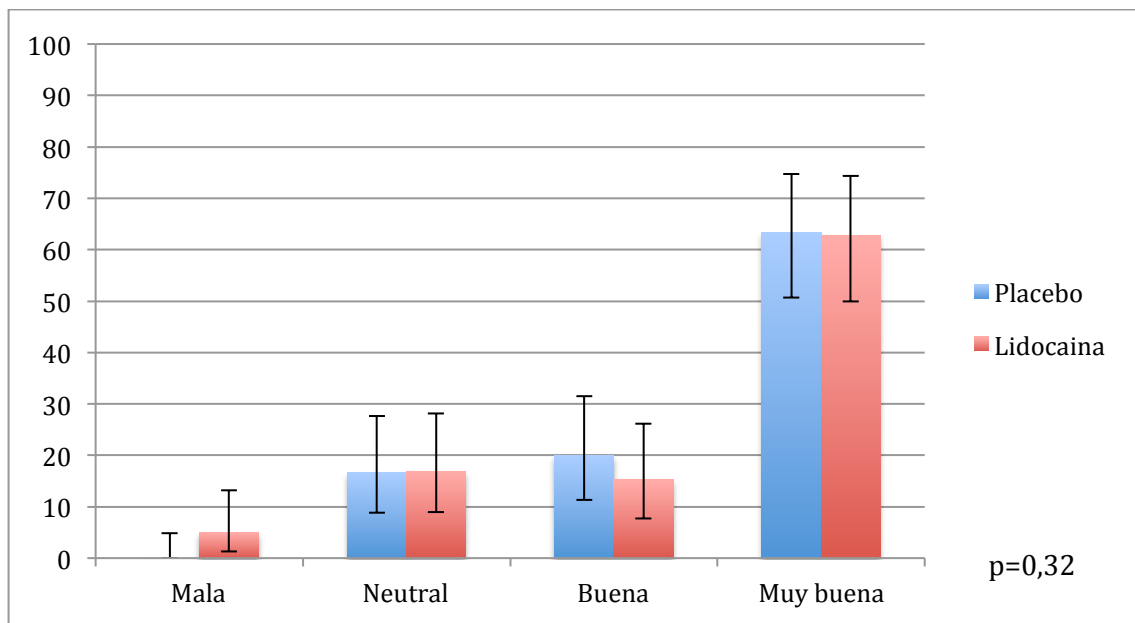
GRÁFICO 2. Índice de satisfacción del endoscopista en ambos grupos (%)



Cada categoría se expresa como porcentaje con su intervalo de confianza para una significación del 95%.

De la misma forma la satisfacción del anestesista, en relación a la facilidad de mantener al paciente en un nivel de sedación óptimo sin agitación ni modificación de la pauta de sedación prevista, no fue modificada por la aplicación de lidocaína o placebo con unos índices no significativos en la escala de cuatro elementos: satisfacción mala (5.8% [1.3-13.2%; IC95%] en los pacientes con lidocaína en relación al 0% [0-4.8%; IC95%] en aquellos con placebo), satisfacción neutra (16.9% [8.9-28.4%; IC95%] en los pacientes sometidos a lidocaína en oposición al 16.7% [8.8-27.7%; IC95%] en aquellos que recibieron placebo), buena (15.2% [7.7-26.1%; IC95%] en los pacientes a los que se aplicó lidocaína frente al 20% [11.3-31.6%; IC95%] en los que se administró placebo) y muy buena (62.7% [49.9-74.3%; IC95%] en los enfermos con lidocaína frente al 63.3% [50.6-74.7%; IC95%] en los que se usó placebo). Los datos obtenidos se exhiben en el **gráfico 3**.

GRÁFICO 3. Índice de satisfacción del anestesista en ambos grupos (%)



Cada categoría se expresa como porcentaje con su intervalo de confianza para una significación del 95%.

VII. DISCUSION:

El presente estudio demuestra la ineficacia del uso sistemático de lidocaína en anestesia tópica faríngea como coadyuvante a la sedación habitual con propofol en las esófago-gastro-duodenoscopias, en términos de reducción de dosis total o parcial, menor incidencia de efectos adversos o aumento de la satisfacción del anestesista o endoscopista realizadores. Nuestros datos son, en esencia, concordantes con el único estudio realizado hasta la actualidad en relación a lidocaína y propofol ¹³¹. En el estudio de Heuss et al sobre 300 exploraciones endoscópicas en un estudio randomizado, controlado y doble ciego las dosis de propofol entre ambos grupos fueron similares (placebo 174±113 mg vs lidocaína 180±85 mg; IC 95%), sin encontrar diferencias significativas en la valoración de la satisfacción del endoscopista en una escala visual analógica 0-100 (placebo 98 [IQR 94-100] vs lidocaína 98 [IQR 95-100]). En dicho estudio tampoco se encontraron diferencias significativas en la tasa de efectos secundarios entre ambos grupos ni en la satisfacción percibida por el paciente mediante el empleo o no de lidocaína. Sin embargo, y a pesar de que este factor no altere como en nuestras conclusiones la satisfacción global ni redunde en una reducción de dosis, sí observa una reducción del número de estímulos nauseosos en el grupo de lidocaína frente al placebo con un riesgo relativo del 2.85 (1.42-6.19; IC95%). Dos son las diferencias relevantes respecto al diseño de nuestra tesis; la primera es la menor dosis administrada de lidocaína 40 mg (4 puff) en el estudio suizo frente a los 50 mg en nuestro ensayo y en segundo lugar la dosis no se consideró un objetivo por parte del grupo de Heuss no controlando el nivel de sedación por métodos objetivos, admitiendo dicha limitación, siendo administrado en forma

de bolos similar a nuestro protocolo pero con enfermera encargada de la sedación, no con anestesista. Dichos factores pueden hacer variar la interpretación de estos resultados en relación a nuestro estudio.

Estudios previos han investigado la relación entre los distintos anestésicos faríngeos y sedación clásica con benzodiacepinas. De especial relevancia es el metanálisis de Evans et al. en el que se analizaron 5 ensayos clínicos randomizados aleatorizados en los que se evidencia como el empleo de anestesia faríngea asociada a pautas de sedación tradicional intravenosa mejora la tolerancia del paciente a la exploración con un *odds ratio* de 1.88 (1.13-3.12; IC95%) y la satisfacción del endoscopista con una OR de 2.6 (1.63-4.17; IC 95%) ¹². Dichos datos no se confirman en nuestro estudio con propofol. Sin embargo Evans reconoce la gran heterogeneidad ($P= 0.01$) respecto a las pautas de sedación, escalas de valoración empleadas, fármacos sedantes y dosis administradas entre los distintos estudios analizados variando, por ejemplo, las tasas de “peor tolerancia” percibidas por el paciente desde el 55 hasta el 96% en función de los estudios incluidos. En lo relativo a la mejor tolerancia percibida por el endoscopista es relevante destacar cómo se produjeron diferencias en lo relativo a la formulación de dicha pregunta realizada entre los distintos estudios. Algunos de ellos se refirieron al concepto de “facilidad en la consecución de los objetivos de la endoscopia desde la perspectiva del endoscopista”, tal y como ocurre en nuestra tesis, y en otros se realizaba un planteamiento más global incluyendo la “valoración subjetiva del endoscopista sobre la tolerancia que había mantenido el paciente durante la endoscopia”. Al incluir éste segundo concepto podría cometerse el error de valoración denotado por varios estudios que exploran la validez de esta hipótesis. La precisión por el endoscopista en cuanto a la valoración de la

ansiedad de los pacientes antes, durante y posterior a la exploración es muy limitada ³². Los resultados a este respecto por Jones et al correlacionan los resultados en los test de ansiedad de los pacientes sometidos a endoscopias sedadas en relación a la estimación realizada por los médicos exploradores ³³. Los resultados sobre 94 pacientes sometidos a EGD o colonoscopias fueron un aumento de la ansiedad en relación a la proximidad temporal de la prueba, un aumento de los niveles de ansiedad con rasgos ansiosos de la personalidad sin influenciar factores como la edad, el sexo o tipo de procedimiento, y finalmente, una mala correlación entre los niveles de ansiedad percibidos por el médico y los referidos del paciente con una infraestimación sistemática por parte del endoscopista a los valores subjetivos reflejados por el enfermo. Este hecho era patente especialmente en las EGD como se ponía de manifiesto en un estudio previo ³⁴. En el mismo se apreciaba como existían diferencias estadísticamente significativas entre la percepción de discomfort por parte del paciente (escala visual analógica con puntuación media de 4,9 DS 2,6) y la valoración por el endoscopista (escala visual analógica con puntuación media de 2,2 DS 1,2). Por tanto, y a pesar de que los estudios analizados en relación a la valoración por el endoscopista no denoten heterogeneidad en el metanálisis de Evans, podemos concluir como la inclusión de estudios en los que se realizaba la inferencia de la satisfacción del paciente por parte del endoscopista ponen en duda, desde nuestro punto de vista, tales resultados.

En el análisis estratificado univariante se identificó como la edad avanzada, el sexo masculino y el índice de riesgo anestésico elevado fueron factores independientes en relación a una reducción en las necesidades de profol total durante la exploración de forma estadísticamente significativa, dichas diferencias sólo fueron observadas en las dosis totales siendo las

parciales intraexploratorias básicamente similares. Por otro lado ni el índice de Mallampati, el abuso de drogas o el haberse realizado una endoscopia con sedación previa alteraron las cifras de propofol necesarias para alcanzar y mantener un estado de sedación adecuado. De forma concordante con nuestra tesis la edad avanzada y el sexo masculino son factores previamente relacionados con una menor necesidad de dosis de fármacos sedantes durante la endoscopia digestiva ¹⁸. Por otro lado, y lógicamente, la dosis de propofol total administrada en nuestro estudio es menor en pacientes con un mayor nivel de ASA definido por el diferente esquema de inducción y sedación empleado en nuestro protocolo. En relación al Mallampati dos estudios demuestran la alteración entre la tolerancia percibida por el paciente en el subgrupo de enfermos con un menor espacio retrofaríngeo (Mallampati III-IV). La morfología oclusiva de la orofaringe con un mayor índice de fricción del endoscopio sobre la pared posterior y los pilares amigdalinos puede ser una explicación de la menor tolerancia en esófago-gastro-duodenoscopias sin sedación observada en este subgrupo ¹²⁸. En el estudio de Huang et al la presencia de un índice de Mallampati elevado se correlacionó de forma significativa con un aumento del número de arcadas durante la exploración, un descenso en la satisfacción percibida por el paciente y con una alteración en los signos vitales del paciente en el transcurso de la exploración. En lo referente a la correlación entre la anestesia tópica faríngea y la tolerancia de especial interés resulta el estudio que sobre 109 pacientes aplicando 50 mg de lidocaína tópica en spray obtuvieron, sin efectos adversos significativos, una mejor valoración en la satisfacción general a la EGD en el subgrupo de pacientes con clases de Mallampati III y IV mediante una escala visual analógica 0-100 (lidocaína 61.8 ± 24 vs placebo 47.7 ± 32 ; $p < 0.05$) no apreciándose diferencias

por el paciente en las clases menores ¹⁰. En dicho estudio no se produjeron efectos secundarios relevantes entre los grupos con o sin lidocaína. Nuestro ensayo no aprecia diferencias estratificadas según el Mallampati, si bien ninguno de los estudios anteriores empleaban sedación siendo ésta un factor clave que podría mitigar la diferencia entre los índices de Mallampati superiores e inferiores. De la misma forma factores como la ausencia de realización anteriormente de una endoscopia con sedación o el abuso de drogas, identificados previamente como factores que predisponen a una peor tolerancia percibida por parte del paciente, no se han revelado en nuestro estudio como relevantes en relación a unas mayores dosis necesarias de propofol ^{69, 70}.

Respecto a la influencia de la administración de lidocaína en relación a los factores de confusión descritos no se encontró una influencia en términos de reducción de las dosis parciales, por lo que el efecto del anestésico local, cuyo beneficio hipotético sólo sería esperable en lo referente a una menor necesidad de propofol mientras se realiza la exploración endoscópica, queda razonablemente descartado. Sólo se aprecian diferencias significativas en lo relativo a una mayor necesidad de dosis total en pacientes con ASA I-II que recibieron lidocaína, frente al mismo subgrupo con placebo, las cuales quedan anuladas en términos de dosis intraprocedimentales. Por lo tanto la diferencia fundamental reside en las distintas dosis de inducción empleadas entre ambos grupos para alcanzar el nivel de sedación OAA/S 3 previo al inicio de la exploración. Se subanalizaron las diferencias entre ambos subgrupos de pacientes que pudieran explicar este hecho; factores como Mallampati, abuso de drogas, edad, sexo o nivel de BIS medio, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Sólo la variación interindividual en relación a la dosis necesarias de propofol por las características idiosincráticas del fármaco

y la aleatorización no controlable en base a dichos factores puede explicar las diferencias encontradas, más allá de un poco probable efecto influenciador de la lidocaína en lo relativo a un aumento de las necesidades de dosis precisas en la fase de inducción. Si fuera así, un posible factor no analizado en nuestro estudio, podría ser la producción de un aumento del reflejo tusígeno (especialmente importante en pacientes sanos como este subgrupo), derivada de la anestesia tópica administrada previa a la exploración, por degluciones desapercibidas por parte del paciente, las cuales sólo serían controlables por el anestesista con un aumento consecuente de la dosis habitual de inducción con propofol para alcanzar un nivel de sedación óptimo previo a la introducción del endoscopio.

La diferencia encontrada en relación al aumento de dosis necesaria en el grupo lidocaína respecto al placebo tanto en términos parciales como totales, aun cuando no significativa puede ser explicada por varios factores. Como hipótesis principal especulamos con la diferencia significativa hallada tras la aleatorización con una distribución de pacientes con un peso mayor en el grupo placebo que en el de lidocaína debida al azar. La diferencia en el peso, la respuesta variable interindividual a la dosis de propofol y la administración de dosis según el protocolo definido en lo relativo exclusivamente al peso pueden explicar paradójicamente una mayor necesidad de dosis en la fase de inducción en los “delgados” pacientes del grupo lidocaína respecto al placebo. Así mientras que los segundos recibirían un bolo con mayor dosis inicial, los primeros recibirían una dosis menor. Ello a su vez conllevaría la necesidad de bolos de refuerzo previo al inicio de la exploración en el primer grupo para conseguir alcanzar el nivel óptimo de sedación, lo cual redundaría en el aumento de dosis total hallado. Por el contrario en el grupo de los “obesos”

pacientes con placebo la dosis de inducción inicial conseguiría un periodo más corto para alcanzar el nivel de sedación OAA/S 3, lo que acortaría el tiempo exploratorio y la dosis total recibida.

Uno de los factores más importantes en nuestro estudio es el control de calidad sobre el nivel de sedación durante los procedimientos endoscópicos. El nivel de sedación óptimo para la endoscopia digestiva alta se ha definido por consenso como moderado en ASA III-IV ó moderado-profundo en ASA I-II ⁷¹. Dicho nivel de sedación se equipara a efectos prácticos con el nivel de 3 según la escala de alerta-sedación OAA/S ³⁶. La presencia de un mismo médico anestesista experto en sedación endoscópica durante todas las exploraciones consideramos que es un factor relevante en el control de calidad del presente estudio, en relación a la consecución de un nivel de sedación homogéneo en todos los pacientes. Para realizar una medida más objetiva del nivel de sedación alcanzado elegimos la medición del promedio del *bispectral index* en las 119 exploraciones. Dicha escala, basada en la inferencia a través de un algoritmo matemático de la actividad electroencefalográfica del paciente, ofrece una escala continua medida de 0-100 comprendiendo desde la muerte cerebral a la alerta consciente respectivamente. Su empleo en endoscopia digestiva y su correlación con los niveles subjetivos de sedación han sido validados en varios estudios. En el estudio de Gill et al sobre 37 adultos se encontró entre el BIS y la escala de Ramsay modificada una correlación de -0.69 ($p < 0.0001$) ⁴⁶, por su parte Bower et al obtuvo resultados superponibles con el BIS y su correlación con la escala OAA/S en 50 adultos sometidos a procedimientos endoscópicos ⁴⁷. La sedación moderada según Agrawal et al en correlación con la escala de Ramsay en niveles 3-4 comprendería valores de BIS entre 70-80 ⁴³. De acuerdo con la bibliografía y como medida de validez interna de nuestros

resultados marcamos como objetivo secundario la comparación de los niveles de BIS entre los grupos lidocaína y placebo resultando básicamente idénticos, si bien se situaron en el límite inferior. Existen datos discordantes en relación a la utilidad del BIS como medida válida en endoscopia digestiva. La crítica fundamental reside en la lenta adaptación del registro numérico al estado real del paciente con una demora temporal que podría conllevar a interpretación errónea en procedimientos de corta duración. De hecho en un estudio sobre colonoscopias en los que se controlaba simultáneamente la escala OAA/S y el nivel de BIS se observó como, paradójicamente, la administración de dosis por valores de BIS aumentaba la dosis de propofol total y empeoraba los tiempos de recuperación ⁵¹. Dicho efecto fue el opuesto en estudios con CPRE o disección submucosa de mayor duración ^{52, 53}. Por ello hemos considerado al BIS un factor de comparabilidad y homogeneidad entre ambos grupos y no un objetivo en sí mismo, ya que el objetivo se consideró el nivel de OAA/S 3 valorado por el anestesta asistente. En cualquier caso el estrecho rango terapéutico del propofol y la rápida adaptabilidad individual a la sedación y a los estímulos en endoscopia promueven la rápida variación del nivel de sedación de los pacientes durante los procedimientos en endoscopia. Este hecho conlleva frecuentemente el uso de dosis variables de propofol entre pacientes de características antropométricas similares para un mismo procedimiento e incluso la variación intraindividual durante un mismo acto endoscópico, lo que a su vez hace frecuente el alcanzar niveles de sobredosificación no deseados. En este sentido se estima como hasta el 60% de pacientes sometidos a EGD alcanzaron el nivel de sedación profunda a pesar de una planificación inicial como sedación moderada ³⁷.

En relación a los efectos secundarios derivados de la sedación con propofol nuestro estudio denota una incidencia significativamente mayor, en relación a la evidencia actual, sin asociar un aumento significativo del grupo lidocaína respecto al placebo. Este hecho se deriva principalmente de la mayor incidencia encontrada en la hipotensión transitoria. Los efectos adversos más frecuentes fueron la hipotensión y la desaturación, ambos en rangos leves, no registrando reacciones adversas graves en ninguno de los 119 participantes del estudio. Se han definido una incidencia de hipoventilación en procedimientos endoscópicos bajo sedación con propofol de entre el 50-84% con repercusión manifiesta con hipoxemia leve transitoria comprendida entre el 4-7%, y de necesidad de ventilación no invasiva en rangos del 0.1-0.2% ^{5, 14, 102}. En nuestro estudio registramos el 5.8% de tal complicación en rango con las cifras habituales sin necesidad de ventilación con ambú en ninguno de los casos. En relación a la hipotensión se registró en el 21.8% de pacientes sin diferencias en su distribución entre los grupos lidocaína y placebo. La incidencia de esta complicación es mayor que la definida por la literatura que la sitúa entre el 3-7% ¹⁴. Referente a ello podemos afirmar que nuestro estudio presenta una exigencia metodológica muy rigurosa con medición de la presión arterial no invasiva cada 120 segundos tomando la medición inicial como valor de referencia. En caso de cumplir los criterios definidos para designar el efecto adverso hipotensión en una sólo de las determinaciones (reducción de la tensión arterial sistólica < 90 mmHg ó tensión arterial diastólica < 60 mmHg) el paciente fue considerado como positivo para dicha complicación. Tal rigor presenta como limitación la posibilidad de registrar las cifras de tensión arterial próximas al bolo de inducción inicial, siendo la administración en esta forma un factor de riesgo conocido para la producción de hipotensión frente a las formas

de infusión continua^{87, 119}. Por otro lado es bien conocida la mayor incidencia de hipotensión en relación a la toma de determinados fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no registrados en nuestro estudio, lo que puede suponer una limitación a la hora de contextualizar dichos resultados. Además en la incidencia referida por la literatura no se incluyen específicamente los estudios realizados con propofol incluyendo en su mayoría análisis de artículos en los que la sedación se realizaba con terapia clásica con benzodiacepinas con o sin opioides, tal heterogeneidad y la mayor influencia del propofol sobre el gasto cardiaco y las resistencias periféricas respecto a otros fármacos pueden explicar tales diferencias. Finalmente cabe destacar como la incidencia de complicaciones no demostró diferencias significativas en relación a una mayor frecuencia de las mismas en función de los distintos factores de confusión analizados, tales como la edad avanzada, sexo, mallampati, ASA, abuso de drogas previo o realización de endoscopia sedada previamente.

En relación a la satisfacción se diseñó una escala de Likert de cuatro elementos para la valoración por el anestesista y el endoscopista inmediatamente tras la realización de la exploración de cuestiones concretas: facilidad de alcanzar y mantener un nivel de sedación adecuado para el primero y facilidad de conseguir los objetivos de la exploración para el segundo. Las puntuaciones alcanzadas entre ambos grupos con o sin anestesia tópica faríngea fueron comparables. Tales resultados son solapables con los obtenidos recientemente por Heuss et al¹³¹. Ambos estudios son los primeros que evalúan la satisfacción del endoscopista con propofol asociando lidocaína y son concordantes en la aparente falta de efecto de dicho fármaco en términos de un aumento de la satisfacción para el médico realizador. Sin

embargo tal efecto sí ha sido demostrado con sedación tradicional con las limitaciones que hemos reseñado anteriormente (pág. 145). Otra de las posibilidades para explicar este acontecimiento es la mayor eficacia en términos de calidad de sedación, satisfacción del paciente y rapidez de sedación que ofrece el propofol respecto a la pauta clásica de benzodiazepinas^{3, 14}. Dicho efecto, bien conocido, podría minorizar el posible beneficio adicional ofrecido por la lidocaína como coadyuvante en endoscopia digestiva.

Tres son las limitaciones más relevantes de nuestro estudio. La primera está definida por la ausencia de valoración de la satisfacción por parte de los pacientes. Dicha asociación entre mayores índices de satisfacción en pacientes que recibieron lidocaína frente a los que recibieron placebo con sedación tradicional ya ha sido descrita previamente, siendo rechazada en el único estudio con propofol al respecto. La mayor profundización alcanzada con el propofol podría alterar los resultados y la comparabilidad respecto a otras terapias. En el estudio de Lachter et al en los que se comparó cetacaína con placebo en pacientes bajo sedación con midazolam, 19 de los 150 pacientes fueron excluidos ya que su respuesta al ítem sobre tolerancia fue respondido con un “no lo recuerdo”³¹. Este ejemplo paradigmático ofrece dudas razonables sobre la validez de la medida de satisfacción ofrecida por el paciente en relación a los posibles efectos amnésicos de la medicación sedante. A este respecto, y en relación con nuestro estudio, cabe destacar como el nivel de sedación alcanzado por los pacientes, elevado según las cifras de BIS registradas, podría alterar la valoración por su parte, ofreciendo una percepción de la satisfacción más correlacionada con factores previos o posteriores a la propia exploración que en relación a la misma. La segunda limitación se refiere al nivel de sedación obtenido, si bien suficiente y

controlado subjetivamente por un anestesista experto, los niveles de BIS registrados se sitúan en el límite inferior de la interpolación validada con el nivel OAA/S 3. Esto plantea la duda razonable si el efecto incisivo del propofol y la posible sobredosificación promovida en algunos pacientes puede interferir con el análisis y las conclusiones de nuestro estudio, pudiendo obtener resultados distintos con niveles de sedación más superficiales en los que la mayor “alerta” del paciente pueda redundar en un mayor confort en el caso de asociarse a una anestesia eficaz de la retrofaringe. Por último el carácter unicéntrico y la realización por mismo equipo de endoscopista, anestesista y enfermera aumentan la validez interna del trabajo, pero sería recomendable la realización de forma metacéntrica con el mismo protocolo de trabajo con el fin de excluir posibles sesgos operador dependiente.

VIII. CONCLUSIONES:

En conclusión, el empleo de anestesia tópica faríngea no reduce la dosis necesaria de propofol para mantener el nivel de sedación óptimo en las esófago-gastro-duodenoscopias, si bien su uso no incrementa la incidencia o el tipo de efectos adversos. Adicionalmente, y en relación a los objetivos secundarios, nuestro estudio tampoco demuestra una mejora en la satisfacción ante la exploración del endoscopista realizador o del anestesista asistente en la sedación. Por lo tanto la presente tesis no puede apoyar la recomendación del empleo de lidocaína de forma sistemática en endoscopias sedadas con propofol al no ofrecer unos beneficios claros asociados a su empleo según los datos del presente estudio.

ANEXOS Y BIBLIOGRAFIA

ANEXO A. Recomendaciones al alta tras endoscopia bajo

sedación:

1. Permanezca acompañado por una persona responsable hasta el día siguiente del procedimiento.
2. Aumente su actividad física progresivamente hasta normalizarla.
3. Vuelva a su dieta habitual de manera gradual. Comience tomando líquidos y si los tolera (sin vómitos ni dolor abdominal) tome alimentos sólidos blandos. El día siguiente puede hacer dieta normal.
4. Si no se le indica lo contrario, reanude su tratamiento medicamentoso habitual.
5. Hasta el día siguiente de la sedación:
 - No ingiera bebidas alcohólicas
 - No conduzca ninguna clase de vehículo
 - No utilice maquinaria pesada
 - No realice actividades peligrosas o practique deportes de riesgo
 - No tome ninguna decisión importante de carácter financiero, contractual o laboral o de cualquier otro ámbito que pueda tener consecuencias irreversibles.
6. Durante el día de la sedación, puede presentar somnolencia, amnesia, cansancio, mareo, náuseas, dolor de cabeza, hinchazón abdominal, dolor abdominal y flatulencia. Todos estos síntomas son habituales, pero han de ser leves y ceder progresivamente.

Si los síntomas tras la exploración son cada vez más intensos o aparecen síntomas alarmantes como fiebre ó hemorragia acuda al servicio de urgencias del centro.

 <p>Avda. 9 de junio, nº.2 28981 - Parla</p>	N.H.C.: <\$Paciente.numHistoria\$>	
	Nombre y apellidos: <\$Paciente.nombre\$> <\$Paciente.apellido1\$> <\$Paciente.apellido2\$>	
	Fecha de nacimiento: <\$Paciente.fechaNacimiento\$>	Sexo: <\$Paciente.sexo\$>
	Dirección: <\$Paciente.Domicilio.Direccion\$> <\$Paciente.Domicilio.Poblacion\$> <\$Paciente.Domicilio.Provincia\$> <\$Paciente.Domicilio.CodigoPostal\$>	
	CIP: <\$Paciente.NumeroTarjetaSanitaria\$>	
CONSENTIMIENTO INFORMADO		
ANEXO B1. INFORMACION Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE DEL ESTUDIO SOBRE LIDOCAINA TOPICA Y EGD		

D./Dña.: <\$Paciente.nombre\$> <\$Paciente.apellido1\$> <\$Paciente.apellido2\$>, con DNI/Pasaporte nº <\$Paciente.nif\$> en calidad de paciente o, en su defecto D./Dña con DNI/Pasaporte nº como Representante y/o Tutor del paciente, mayor de edad, en pleno uso de mis facultades mentales manifiesto que:

He sido informado de forma satisfactoria por el Dr/Dra. **Felipe de la Morena López** adscrito a la unidad de **Aparato Digestivo** de los siguientes puntos: qué es, como se realiza, para qué sirve, los riesgos existentes, posibles molestias o complicaciones y alternativas al procedimiento.

INFORMACION GENERAL:

Usted va a ser sometido a una exploración endoscópica digestiva alta bajo sedación con anestesia. Esta prueba consiste, como ya ha leído en el consentimiento pertinente, en la introducción de un tubo flexible por la boca que permite la valoración interna del esófago, estómago y duodeno muy útil desde el punto de vista diagnóstico en patología, y ocasionalmente terapéutico. Dicha exploración va a ser realizada en su modalidad de sedación moderada, esto es, mediante la participación de un anestésista que con medicación intravenosa conseguirá disminuir su nivel de consciencia hasta un nivel óptimo entre superficial y anestesia general, que aliviará los síntomas incómodos para usted y nos permitirá realizar más fácilmente dicha exploración.

INFORMACION ESPECÍFICA:

Las necesidades de mayor o menor cantidad de sedación varían mucho de un paciente a otro en función de factores como el peso, el uso de fármacos sedantes crónicos orales y el procedimiento a realizar. En cualquier caso se ha de administrar la cantidad suficiente para balancear su comodidad con los mínimos efectos adversos posibles. Esto último en gran medida depende de la necesidad de grandes dosis de anestésico para el mantenimiento del nivel de sedación óptimo lo que acarrea la mayor parte de efectos indeseables de la sedación.

La anestesia tópica faríngea consiste en la aplicación de un anestésico local en forma de spray en la garganta que disminuye la sensibilidad de la misma en un plazo rápido de tiempo. Es una medida útil, segura, sencilla y muy habitual para mejorar la tolerancia a la exploración en algunos pacientes sometidos a endoscopia alta sin sedación.


El objetivo del presente estudio sin ánimo de lucro es valorar si la administración de lidocaína en spray puede disminuir las necesidades de anestésicos generales para las endoscopias realizadas en esta modalidad. El presente estudio ha sido aprobado por el comité de investigación y ética y cumple todos los requisitos de seguridad precisos.

La información obtenida de su participación en el estudio quedará registrada en un fichero codificado y confidencial restringiendo su uso exclusivamente con la finalidad del estudio en curso.

EN QUE CONSISTE:

Si usted desea colaborar con nuestro estudio se le realizará la endoscopia bajo sedación convencional USTED NO NOTARÁ NINGUNA DIFERENCIA. Sólo se le administrará un spray en su garganta antes de comenzar la prueba de placebo (sin principio activo y sin efecto alguno) o con lidocaína al 10% (50 mg). Al final del estudio valoraremos si las dosis necesarias de anestésico general son menores en pacientes con lidocaína respecto a los pacientes que recibieron placebo, ello puede repercutir en que la asociación de los dos fármacos resulte mucho más segura y eficaz que la pauta actual basada únicamente en la administración de sedante endovenoso.

Madrid, a <\$Autor informe.fechaHoy\$> Firma del Paciente / Representante y/o Tutor	Madrid, a <\$Autor informe.fechaHoy\$>. Identificación y firma del médico que informa
	<\$Responsable informe.nombre\$> <\$Responsable informe.apellido1\$> <\$Responsable informe.apellido2\$>

 <p>Avda. 9 de junio, nº.2 28981 - Parla</p>	N.H.C.: <\$Paciente.numHistoria\$>	
	Nombre y apellidos: <\$Paciente.nombre\$> <\$Paciente.apellido1\$> <\$Paciente.apellido2\$>	
	Fecha de nacimiento: <\$Paciente.fechaNacimiento\$>	Sexo: <\$Paciente.sexo\$>
	Dirección: <\$Paciente.Domicilio.Direccion\$> <\$Paciente.Domicilio.Poblacion\$> <\$Paciente.Domicilio.Provincia\$> <\$Paciente.Domicilio.CodigoPostal\$>	
	CIP: <\$Paciente.NumeroTarjetaSanitaria\$>	
CONSENTIMIENTO INFORMADO		
ANEXO B2. INFORMACION Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE DEL ESTUDIO SOBRE LIDOCAINA TOPICA Y EGD		

QUE RIESGOS TIENE:

La administración de lidocaína es muy segura y las complicaciones son excepcionales. La incidencia de efectos adversos de dicho fármaco es menor que los posibles efectos adversos derivados de la endoscopia o de la propia sedación anestésica que se le va a administrar. Únicamente ha de advertirnos sobre si ha presentado alguna vez reacciones alérgicas a anestésicos tópicos, antecedentes de metahemoglobinemia o déficit de NADH reductasa, piruvato kinasa o el déficit de glucosa-6-fosfodiesterasa. Únicamente se recomienda evitar la ingesta de alimentos o líquidos 1 hora tras la administración del spray hasta la desaparición del posible efecto anestésico local. Los efectos adversos potenciales más frecuentes son los que ya conoce debidos a la propia endoscopia y sedación (ver consentimientos entregados).

RIESGOS FRECUENTES PERO POCO GRAVES: Atragantamiento en caso de no seguir las recomendaciones y adormecimiento faríngeo molesto transitorio.

RIESGOS INFRECUENTES PERO GRAVES: Metahemoglobinemia y aspiración orotraqueal.

RIESGOS RELACIONADOS CON SUS CIRCUNSTANCIAS PERSONALES ESPECÍFICAS:

¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS HAY? Usted puede realizarse la endoscopia con sedación convencional sin entrar en nuestro estudio.


Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda, no tenga reparo en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto.


CONSENTIMIENTO:

Estoy satisfecho con la información que se me ha proporcionado (beneficios, riesgos, alternativas), pudiendo exponer mis dudas al investigador principal y por ello DOY MI CONSENTIMIENTO, para mi participación libre y voluntaria en este estudio.

Entendiendo que éste documento puede ser REVOCADO por mi en cualquier momento antes de la realización de la prueba. Y, para que así conste, firmo el presente documento.

Conforme a lo dispuesto en la LOPD 15/1999 de 13 de diciembre se informa que sus datos serán objeto de tratamientos e incorporados a ficheros de nuestra área de Atención Especializada con fines asistenciales, de gestión investigación científica y docencia. Solo podrán ser cedidos a organismos autorizados. Podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la Gerencia del Área.

Madrid, a <\$Autor informe.fechaHoy\$> Firma del Paciente / Representante y/o Tutor		Madrid, a <\$Autor informe.fechaHoy\$>. Identificación y firma del médico que informa	
		<\$Responsable informe.nombre\$> <\$Responsable informe.apellido1\$> <\$Responsable informe.apellido2\$>	
	Nota: Se deben firmar todas las páginas.	C.80.12	Página 155 de 203

 Avda. 9 de junio, nº.2 28981 - Parla	N.H.C.: <\$Paciente.numHistoria\$>	
	Nombre y apellidos: <\$Paciente.nombre\$> <\$Paciente.apellido1\$> <\$Paciente.apellido2\$>	
	Fecha de nacimiento: <\$Paciente.fechaNacimiento\$>	Sexo: <\$Paciente.sexo\$>
	Dirección: <\$Paciente.Domicilio.Direccion\$> <\$Paciente.Domicilio.Poblacion\$> <\$Paciente.Domicilio.Provincia\$> <\$Paciente.Domicilio.CodigoPostal\$>	
	CIP: <\$Paciente.NumeroTarjetaSanitaria\$>	
CONSENTIMIENTO INFORMADO		
ANEXO B3. INFORMACION Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE DEL ESTUDIO SOBRE LIDOCAINA TOPICA Y EGD		

REVOCACIÓN

Dn/Dña <\$Paciente.nombre\$> <\$Paciente.apellido1\$> <\$Paciente.apellido2\$> de <\$Paciente.Edad\$> años de edad.

Con domicilio en <\$Paciente.Domicilio.Direccion\$> y D.N.I nº <\$Paciente.nif\$>

Dn/Dña.....de.....
años de edad.

(Nombre y dos apellidos)

Con domicilio en..... y D.N.I nº.....


En calidad de.....de.....
(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha....., y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado.

Fdo: El/la Médico

Fdo: El Paciente

Fdo: El representante legal, familiar o allegado

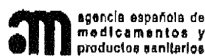
Madrid, a <\$Autor informe.fechaHoy\$> Firma del Paciente / Representante y/o Tutor		Madrid, a <\$Autor informe.fechaHoy\$>. Identificación y firma del médico que informa	
		<\$Responsable informe.nombre\$> <\$Responsable informe.apellido1\$> <\$Responsable informe.apellido2\$>	
	Nota: Se deben firmar todas las páginas.	C.80.12	Página 156 de 203

ANEXO C1. AUTORIZACION AEMPS:

5. Ene. 2012 11:06

AEMPS SGMUH AREA ENS CLINICOS

Nº2525 P. 1/3



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

Hospital Universitario Infanta Cristina
Dr. Felipe de la Morena
Avda 9 de Junio 2
28980 Parla (Madrid)
España

REFERENCIA: MUH/AEC

FECHA: 02/01/2012

ASUNTO: RESOLUCION DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYO CLINICO

Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado "Utilidad de la aplicación de lidocaína como anestesia tópica faríngea en las esofagogastroduodenoscopias realizadas bajo sedación con propofol (versión 1.4 de fecha 24 de diciembre de 2011)". N° EudraCT "2011-005704-15".

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá remitir la información pertinente o solicitar autorización a la AEMPS- según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.

El promotor deberá enviar al CEIC de Referencia la versión del protocolo autorizada por esta Agencia.

CORREO ELECTRÓNICO

aeacam@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1
28022 MADRID
TEL: 902 101 322
FAX: 91 822 50 76

ANEXO C2. AUTORIZACION CEIC:



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dña. M^a del Mar Ortega Gómez, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa

Certifica

Que este Comité ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. Felipe de la Morena López (Servicio de Digestivo, Hospital Infanta Cristina)** para que se realice el ensayo clínico con código de protocolo **ATF-EGD001**, titulado: **Utilidad de la aplicación de lidocaina como anestesia tópica faríngea en las esofagogastroduodenoscopias realizadas bajo sedación con propofol; (versión 1.3: 06-11-11)** y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento previsto para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho ensayo clínico sea realizado por el **Dr. Felipe de la Morena López (Servicio de Digestivo)** en el **Hospital Infanta Cristina** como investigador principal.

Lo que firmo en **Madrid** a **24 de noviembre** de **2011**

Fdo: Dra. M^a del Mar Ortega Gómez
SECRETARIA DEL C.E.I.C.

ANEXO C3. AUTORIZACION FABRICANTE:



Lliçà de Vall, 1 de diciembre de 2011

Laboratorios Inibsa SA autoriza por el presente documento, y a efectos de su presentación a la AEMPS, que el Dr. Felipe de la Morena López, médico especialista de Aparato Digestivo en el Hospital Universitario Infanta Cristina en Parla (Madrid), realice el ensayo clínico EGD-ATF001 (2011-005704-15) con nuestro producto Xilonibsa 10% aerosol en la forma y condiciones establecidas en su protocolo aprobado por el CEIC correspondiente.

Sin otro particular reciba mi más cordial saludo.

David Lorenzo
Product Manager
Laboratorios Inibsa S.A

ANEXO C4. AUTORIZACION COMITE INVESTIGACION HIC:



DE: COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN. HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA CRISTINA

A: Felipe de la Morena

La Comisión de Investigación del Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla, en su reunión del día 2 de diciembre de 2011, Acta nº 14, acordó:

☒ APROBAR

☐ RECHAZAR PROVISIONALMENTE

☐ SOLICITAR LAS SIGUIENTES ACLARACIONES:

(La respuesta a esta información deberá remitirse a investigacion.hsur@salud.madrid.org en un plazo máximo de 30 días. De no recibir contestación en el plazo señalado, se emitirá un informe de rechazo.)

El estudio titulado: 47/2011. Utilidad de la aplicación de lidocaina como anestesia tópica faríngea en las esofagogastroduodenoscopias realizadas bajo sedación con propofol.

Parla, a 5 de diciembre de 2011

Firmado: Dr. Enrique Cerdá Cerdá
Presidente Comisión Investigación
Hospital Universitario Infanta Cristina

ANEXO D. Hoja de registro:

NHC:	Ind (1-9):	
Edad (años):	Sexo (M=0; V=1):	Codigo aleat (1-8):
Peso (kg):	Talla (cm):	Abusdrog (No=0, Si=1):
ASA (0=I-II) y 1=III-IV):	Mallamp (0= Mallamp 1-2 y 1= 3-4):	
Tiempo T/P (sg):	Endosc prev (No=0; Si=1):	
BISmed:	Dosis T/P (mg):	
Endoscopia completada (No=0; Si=1):		
Satisfacción ANR (3 muy satisfecho, 2 satisfecho, 1 neutral y 0 insatisfecho):		
Satisfacción END (3 muy satisfecho, 2 satisfecho, 1 neutral y 0 insatisfecho):		
Complicaciones (No=0; Si=1):		
<ul style="list-style-type: none">• Desaturación. Descenso de la SatO₂<90% ó descenso >4% respecto a la cifra basal si la misma se encontrara ≤93% (No=0; Si=1):• Hipotensión. Tensión arterial sistólica < 90 mmHg ó tensión arterial diastólica < 60 mmHg (No=0; Si=1):• Bradicardia. Frecuencia cardiaca durante el procedimiento <60 lpm ó descenso >10% respecto a la basal (No=0; Si=1):• Aspiración (No=0; Si=1):• Broncoespasmo (No=0; Si=1):• Metahemoglobinemia (No=0; Si=1):		

ANEXO E. Diccionario de variables:

- **Tipo y definición de variables:**

1. Variable independiente principal:

- Cod: Codificación de envase 1-8 (cualitativa nominal). Un envase contendrá placebo (P) y el otro principio activo (L). Los pacientes estarán codificados en la tabla final como 0 en relación al primero y 1 los que hayan sido expuestos al fármaco. Una vez terminado el reclutamiento y aleatorización ciega de los 120 individuos se procedió al desenmascaramiento y la recodificación a 0 los códigos de asignación de los envases 1, 2, 5 y 6; y a 1 los 3, 4, 7 y 8.

2. Variables dependientes:

- DosisT: Dosis de propofol administrada total durante todo el procedimiento (incuyendo inducción) expresada en mg. (cuantitativa continua). Objetivo principal en relación a valorar dosis entre ambos grupos a estudio.
- DosisTP: Dosis de propofol administrada total durante todo el procedimiento (incluyendo inducción) ajustada individualmente por peso en mg/kg (cuantitativa continua).
- DosisP: Dosis de propofol administrada total sólo durante el procedimiento (sin la fase de inducción) expresada en mg. (cuantitativa continua). Objetivo secundario en relación a valorar dosis entre ambos grupos a estudio ya que se refiere únicamente a la influencia de la lidocaina ante la “agresión faríngea” y corrige el margen de error por posibles influentes ante la dosis total.
- DosisPP: Dosis de propofol administrada sólo durante el procedimiento endoscópico ajustada individualmente por peso en mg/kg (cuantitativa continua).
- Realendo: Realización de endoscopia completa exitosa entendiendo como tal la realización de la misma cumpliendo el objetivo a alcanzar previo a la exploración (tomar biopsias, examinar el duodeno...), implica su fracaso la necesidad de retirar el endoscopio una vez iniciado el procedimiento por factores tales como complicaciones, que el paciente se retire voluntariamente el endoscopio etc... Objetivo secundario entre grupos (P y L). Variable cualitativa nominal (0 fracaso y 1 éxito).
- Satendo: Satisfacción del endoscopista ante la “facilidad” de la exploración en relación a un paciente tolerante en mayor o menor

medida. Valorada mediante escala de Likert de 4 categorías. Se considerará cualitativa ordinal (3 muy satisfecho, 2 satisfecho, 1 neutral y 0 insatisfecho).

- Satanr: Satisfacción del anestesista ante la “facilidad” de alcanzar y mantener la sedación con la pauta de propofol administrada en relación a un paciente tolerante en mayor o menor medida. Valorada mediante escala de Likert de 4 categorías. Se considerará cualitativa ordinal (3 muy satisfecho, 2 satisfecho, 1 neutral y 0 insatisfecho).
- Compl: Existencia de complicaciones durante el procedimiento. Variable cualitativa nominal siendo 0 la ausencia o 1 la presencia. La definición de la/s complicación/es se define por las subcategorías registradas en la base de datos:
 - a. Desat: Cualitativa nominal (0=no, 1=sí). Definida como un descenso de la SatO₂<90% ó descenso >4% respecto a la cifra basal si la misma se encontrara ≤93%.
 - b. Bradi: Cualitativa nominal (0=no, 1=sí). Definida como un descenso de la frecuencia cardiaca durante el procedimiento <60 lpm ó descenso >10% respecto a la basal.
 - c. HipoT: Cualitativa nominal (0=no, 1=sí). Definida como tensión arterial sistólica < 90 mmHg ó tensión arterial diastólica < 60 mmHg.
 - d. Aspiración/broncoespasmo/metahemoglobinemia: Cualitativas nominales (0=no, 1=sí). Definibles por criterios meramente clínicos.

3. Factores de confusión:

- Bismed: Nivel de profundización anestésica promedio durante el procedimiento. Premisa del estudio el mantener al paciente en niveles entre 70-80 para asegurar un correcto y homogéneo nivel de sedación. Variable cuantitativa discreta.
- Sexo: 0=Mujer, 1=Hombre. Variable cualitativa nominal.
- Edad: En años. Variable cuantitativa discreta.
- Peso: En kilogramos. Variable cuantitativa continua. *Eliminable en el análisis final al expresarse la dosis de propofol como mg/kg.*
- Talla: En cm. Variable cuantitativa continua.
- Abdrog: Abuso de drogas previo conocido, puede elevar los requerimientos individuales de un paciente concreto. Variable cualitativa nominal (0=no, 1=sí).

- Endprev: Variable referente a la realización previa en el mismo paciente de una endoscopia con sedación, puede resultar un factor favorable a una menor necesidad de dosis de anestesia. Variable cualitativa nominal (0=no, 1=sí).
- ASA: Variable cualitativa ordinal categorizada (0= ASA 1-2 y 1=3-4). Esta variable estratifica los grupos de aleatorización en relación a una menor dosis a administrar a los pacientes ASA 3,4 que en los 1-2.
- Mallamp: Índice de mallampati o apertura bucal. Se ha descrito que en endoscopias sin sedación el uso de anestésico local (factor independiente a estudio) mejora la tolerancia global sólo en índices altos (3-4). Variable cualitativa ordinal categorizada (0= Mallamp 1-2 y 1= 3-4).
- Tiempo T/P: En segundos. Tiempor total de exploración desde la inducción hasta el fin de la exploración y P sólo considerando desde la introducción del endoscopio hasta el fin de la exploración, se correlacionarían con las dosis de propofol T y P respectivamente de cada paciente. Variable cuantitativa discreta.

4. Otras variables descriptivas de la muestra:

- Ind: Indicación de la exploración. Meramente empleada con fines descriptivos. Se considerará variable cualitativa ordinal tomando los siguientes valores: 1=dispepsia, 2=enfermedad por reflujo gastroesofágico, 3=control de gastritis, 4=control de Barrett, 5=disfagia, 6=valoración de hipertensión portal, 7=terapéutica, 8= estudio de anemia y 9=estudio de celiaca.

LISTA DE TABLAS

	Pág
Tabla 1. Niveles de sedación y anestesia.....	7
Tabla 2. Escala de Alerta/Sedación (OAA/S).....	8
Tabla 3. Escala de Ramsay modificada.....	8
Tabla 4. Relación entre OAA/S y nivel de BIS.....	9
Tabla 5. Perfil de cuidados estándar en función del nivel de sedación.....	13
Tabla 6. Clasificación ASA.....	15
Tabla 7. Indicaciones de sedación por procedimiento y grado de ASA.....	16
Tabla 8. Recomendaciones para uso del propofol en endoscopia digestiva.....	34
Tabla 9. Recomendaciones de ayuno mínimo previo a exploraciones en endoscopia digestiva (ASA/ASGE).....	64
Tabla 10. Escala de Aldrete.....	74
Tabla 11. Indicaciones para la esófago-gastro-duodenoscopia.....	95
Tabla 12. Contraindicaciones para la esófago-gastro-duodenoscopia.....	96
Tabla 13. Características generales de la población a estudio.....	127
Tabla 14. Comparabilidad entre los grupos de pacientes sometidos a lidocaína vs placebo...127	
Tabla 15. Influencia de lidocaína en la dosis de propofol.....	129
Tabla 16. Influencia de los factores de confusión en la dosis de propofol ajustada a peso y tiempo.....	130
Tabla 17. Influencia sobre la dosis de propofol ajustada por peso y tiempo en relación a la exposición a lidocaína en función de las distintas características individuales de los pacientes (factores de confusión).....	132
Tabla 18. Distribución de complicaciones entre grupos.....	134
Tabla 19. Distribución de complicaciones según los factores de riesgo.....	134

LISTA DE ILUSTRACIONES (FIGURAS Y GRÁFICOS)

	Pág
FIGURA 1. Relación entre OAAS/S y BIS.....	10
FIGURA 2. Índice de Mallampati.....	16
FIGURA 3. Estructura química del propofol.....	29
FIGURA 4. Estructura química de la lidocaína.....	45
FIGURA 5. Anatomía faríngea; corte sagital.....	78
FIGURA 6. Anatomía faríngea; visión posterior de estructuras en la pared lateral.....	81
FIGURA 7. Anatomía faríngea; visión posterior músculos constrictores.....	87
FIGURA 8. Esquema sobre protocolo de sedación del estudio.....	106
GRÁFICO 1. Indicaciones para la esófago-gastro-duodenoscopia.....	126
GRÁFICO 2. Índice de satisfacción del endoscopista en ambos grupos.....	136
GRÁFICO 3. Índice de satisfacción del anestesista en ambos grupos.....	137

BIBLIOGRAFÍA:

- 1 Baudet JS, Borque P, Borja E, Alarcon-Fernandez O, Sanchez-del-Rio A, Campo R, et al. Use of sedation in gastrointestinal endoscopy: a nationwide survey in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:882-8.
- 2 Radaelli F, Meucci G, Sgroi G, Minoli G. Technical performance of colonoscopy: the key role of sedation/analgesia and other quality indicators. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1122-30.
- 3 McQuaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:910-23.
- 4 Heuss LT, Froehlich F, Beglinger C. Changing patterns of sedation and monitoring practice during endoscopy: results of a nationwide survey in Switzerland. *Endoscopy*. 2005;37:161-6.
- 5 Rex DK, Deenadayalu VP, Eid E, Imperiale TF, Walker JA, Sandhu K, et al. Endoscopist-directed administration of propofol: a worldwide safety experience. *Gastroenterology*. 2009;137:1229-37; quiz 518-9.
- 6 Riphaus A, Rabofski M, Wehrmann T. Endoscopic sedation and monitoring practice in Germany: results from the first nationwide survey. *Z Gastroenterol*. 48:392-7.
- 7 Thomson A, Andrew G, Jones DB. Optimal sedation for gastrointestinal endoscopy: review and recommendations. *J Gastroenterol Hepatol*. 25:469-78.
- 8 Goulson DT, Fragneto RY. Anesthesia for gastrointestinal endoscopic procedures. *Anesthesiol Clin*. 2009;27:71-85.
- 9 Ellett ML. Review of propofol and auxiliary medications used for sedation. *Gastroenterol Nurs*. 33:284-95; quiz 96-7.
- 10 Jimenez-Puente G, Hidalgo-Isla M. [Use of topical pharyngeal anaesthesia in esophagogastroduodenoscopy in unsedated patients]. *Enferm Clin*. 21:30-4.
- 11 Amornyotin S, Srikureja W, Chalayonnavin W, Kongphlay S, Chatchawankitkul S. Topical viscous lidocaine solution versus lidocaine spray for pharyngeal anesthesia in unsedated esophagogastroduodenoscopy. *Endoscopy*. 2009;41:581-6.
- 12 Evans LT, Saberi S, Kim HM, Elta GH, Schoenfeld P. Pharyngeal anesthesia during sedated EGDs: is "the spray" beneficial? A meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:761-6.

- 13 Dumonceau JM, Riphaus A, Aparicio JR, Beilenhoff U, Knape JT, Ortmann M, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates, and the European Society of Anaesthesiology Guideline: Non-anesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Endoscopy*. 2004;42:960-74.
- 14 Lichtenstein DR, Jagannath S, Baron TH, Anderson MA, Banerjee S, Dominitz JA, et al. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2008;68:205-16.
- 15 Wang TH, Lin JT. Worldwide use of sedation and analgesia for upper intestinal endoscopy. Sedation for upper GI endoscopy in Taiwan. *Gastrointest Endosc*. 1999;50:888-9; discussion 9-91.
- 16 Cohen LB, Wechsler JS, Gaetano JN, Benson AA, Miller KM, Durkalski V, et al. Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:967-74.
- 17 Faulx AL, Vela S, Das A, Cooper G, Sivak MV, Isenberg G, et al. The changing landscape of practice patterns regarding unsedated endoscopy and propofol use: a national Web survey. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:9-15.
- 18 Wong RC. The menu of endoscopic sedation: all-you-can-eat, combination set, a la carte, alternative cuisine, or go hungry. *Gastrointest Endosc*. 2001;54:122-6.
- 19 Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Preparation, premedication, and surveillance. *Endoscopy*. 2005;37:101-9.
- 20 Yoruk G, Aksoz K, Unsal B, Buyrac Z, Buran T, Yazicioglu N, et al. Colonoscopy without sedation. *Turk J Gastroenterol*. 2003;14:59-63.
- 21 Wurz SM, Bernstein B. Propofol or process: what really affects efficiency? *Gastroenterol Nurs*. 2004;27:69-73.
- 22 Sorbi D, Chak A. Unsedated EGD. *Gastrointest Endosc*. 2003;58:102-10.
- 23 Carey EJ, Sorbi D. Unsedated endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2004;14:369-83.
- 24 Horiuchi A, Nakayama Y. Unsedated ultrathin EGD by using a 5.2-mm-diameter videoscope: evaluation of acceptability and diagnostic accuracy. *Gastrointest Endosc*. 2006;64:868-73.
- 25 Nelson DB, Block KP, Bosco JJ, Burdick JS, Curtis WD, Faigel DO, et al. Technology status evaluation report: ultrathin endoscopes

- esophagogastroduodenoscopy: March 2000. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:786-9.
- 26 Nakamura T, Terano A. Capsule endoscopy: past, present, and future. *J Gastroenterol.* 2008;43:93-9.
- 27 Lee DW, Chan AC, Wong SK, Fung TM, Li AC, Chan SK, et al. Can visual distraction decrease the dose of patient-controlled sedation required during colonoscopy? A prospective randomized controlled trial. *Endoscopy.* 2004;36:197-201.
- 28 Maple JT, Keswani RN, Hovis RM, Saddedin EZ, Jonnalagadda S, Azar RR, et al. Carbon dioxide insufflation during ERCP for reduction of postprocedure pain: a randomized, double-blind, controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:278-83.
- 29 Fanti L, Gemma M, Passaretti S, Guslandi M, Testoni PA, Casati A, et al. Electroacupuncture analgesia for colonoscopy. a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:312-6.
- 30 Elkins G, White J, Patel P, Marcus J, Perfect MM, Montgomery GH. Hypnosis to manage anxiety and pain associated with colonoscopy for colorectal cancer screening: Case studies and possible benefits. *Int J Clin Exp Hypn.* 2006;54:416-31.
- 31 Lachter J, Jacobs R, Lavy A, Weisler A, Suissa A, Enat R, et al. Topical pharyngeal anesthesia for easing endoscopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastrointest Endosc.* 1990;36:19-21.
- 32 Luck A, Pearson S, Maddern G, Hewett P. Effects of video information on precolonoscopy anxiety and knowledge: a randomised trial. *Lancet.* 1999;354:2032-5.
- 33 Jones MP, Ebert CC, Sloan T, Spanier J, Bansal A, Howden CW, et al. Patient anxiety and elective gastrointestinal endoscopy. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:35-40.
- 34 Thanvi BR, Munshi SK, Vijayakumar N, Taub N, Lo TC. Acceptability of oesophagogastroduodenoscopy without intravenous sedation: patients' versus endoscopist's perception with special reference to older patients. *Postgrad Med J.* 2003;79:650-1.
- 35 Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology.* 2002;96:1004-17.

- 36 Cohen LB, Delegge MH, Aisenberg J, Brill JV, Inadomi JM, Kochman ML, et al. AGA Institute review of endoscopic sedation. *Gastroenterology*. 2007;133:675-701.
- 37 Patel S, Vargo JJ, Khandwala F, Lopez R, Trolli P, Dumot JA, et al. Deep sedation occurs frequently during elective endoscopy with meperidine and midazolam. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2689-95.
- 38 Practice advisory for preanesthesia evaluation: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology*. 2002;96:485-96.
- 39 Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol*. 1990;10:244-51.
- 40 Drover DR, Lemmens HJ, Pierce ET, Plourde G, Loyd G, Ornstein E, et al. Patient State Index: titration of delivery and recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*. 2002;97:82-9.
- 41 Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology*. 2000;93:1336-44.
- 42 Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North America*. 2001;19:947-66, xi.
- 43 Agrawal D, Feldman HA, Krauss B, Waltzman ML. Bispectral index monitoring quantifies depth of sedation during emergency department procedural sedation and analgesia in children. *Ann Emerg Med*. 2004;43:247-55.
- 44 Mondello E, Siliotti R, Noto G, Cuzzocrea E, Scollo G, Trimarchi G, et al. Bispectral Index in ICU: correlation with Ramsay Score on assessment of sedation level. *J Clin Monit Comput*. 2002;17:271-7.
- 45 Jackson DL, Milgrom P, Heacox GA, Kharasch ED. Pharmacokinetics and clinical effects of multidose sublingual triazolam in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:4-8.
- 46 Gill M, Green SM, Krauss B. A study of the Bispectral Index Monitor during procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2003;41:234-41.

- 47 Bower AL, Ripepi A, Dilger J, Boparai N, Brody FJ, Ponsky JL. Bispectral index monitoring of sedation during endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2000;52:192-6.
- 48 Leslie K, Absalom A, Kenny GN. Closed loop control of sedation for colonoscopy using the Bispectral Index. *Anaesthesia.* 2002;57:693-7.
- 49 Drake LM, Chen SC, Rex DK. Efficacy of bispectral monitoring as an adjunct to nurse-administered propofol sedation for colonoscopy: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2003-7.
- 50 Imagawa A, Fujiki S, Kawahara Y, Matsushita H, Ota S, Tomoda T, et al. Satisfaction with bispectral index monitoring of propofol-mediated sedation during endoscopic submucosal dissection: a prospective, randomized study. *Endoscopy.* 2008;40:905-9.
- 51 Chen SC, Rex DK. An initial investigation of bispectral monitoring as an adjunct to nurse-administered propofol sedation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1081-6.
- 52 Paspatis GA, Chainaki I, Manolaraki MM, Vardas E, Theodoropoulou A, Tribonias G, et al. Efficacy of bispectral index monitoring as an adjunct to propofol deep sedation for ERCP: a randomized controlled trial. *Endoscopy.* 2009;41:1046-51.
- 53 Wehrmann T, Grotkamp J, Stergiou N, Riphaut A, Kluge A, Lembcke B, et al. Electroencephalogram monitoring facilitates sedation with propofol for routine ERCP: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:817-24.
- 54 The use of pulse oximetry during conscious sedation. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *Jama.* 1993;270:1463-8.
- 55 Patterson KW, Noonan N, Keeling NW, Kirkham R, Hogan DF. Hypoxemia during outpatient gastrointestinal endoscopy: the effects of sedation and supplemental oxygen. *J Clin Anesth.* 1995;7:136-40.
- 56 Rozario L, Sloper D, Sheridan MJ. Supplemental oxygen during moderate sedation and the occurrence of clinically significant desaturation during endoscopic procedures. *Gastroenterol Nurs.* 2008;31:281-5.
- 57 Sharma VK, Nguyen CC, Crowell MD, Lieberman DA, de Garmo P, Fleischer DE. A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2007;66:27-34.

- 58 Qadeer MA, Vargo JJ, Dumot JA, Lopez R, Trolli PA, Stevens T, et al. Capnographic monitoring of respiratory activity improves safety of sedation for endoscopic cholangiopancreatography and ultrasonography. *Gastroenterology*. 2009;136:1568-76; quiz 819-20.
- 59 Lightdale JR, Goldmann DA, Feldman HA, Newburg AR, DiNardo JA, Fox VL. Microstream capnography improves patient monitoring during moderate sedation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117:e1170-8.
- 60 Vargo JJ, Zuccaro G, Jr., Dumot JA, Conwell DL, Morrow JB, Shay SS. Automated graphic assessment of respiratory activity is superior to pulse oximetry and visual assessment for the detection of early respiratory depression during therapeutic upper endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:826-31.
- 61 Koniaris LG, Wilson S, Drugas G, Simmons W. Capnographic monitoring of ventilatory status during moderate (conscious) sedation. *Surg Endosc*. 2003;17:1261-5.
- 62 Ladas SD, Aabakken L, Rey JF, Nowak A, Zakaria S, Adamonis K, et al. Use of sedation for routine diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy Survey of National Endoscopy Society Members. *Digestion*. 2006;74:69-77.
- 63 Godwin SA, Caro DA, Wolf SJ, Jagoda AS, Charles R, Marett BE, et al. Clinical policy: procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2005;45:177-96.
- 64 Samsoon GL, Young JR. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia*. 1987;42:487-90.
- 65 Daabiss M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification. *Indian J Anaesth*. 55:111-5.
- 66 Eckardt VF, Kanzler G, Schmitt T, Eckardt AJ, Bernhard G. Complications and adverse effects of colonoscopy with selective sedation. *Gastrointest Endosc*. 1999;49:560-5.
- 67 Bhananker SM, Posner KL, Cheney FW, Caplan RA, Lee LA, Domino KB. Injury and liability associated with monitored anesthesia care: a closed claims analysis. *Anesthesiology*. 2006;104:228-34.
- 68 Schutz SM, Lee JG, Schmitt CM, Almon M, Baillie J. Clues to patient dissatisfaction with conscious sedation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:1476-9.

- 69 Lee SY, Son HJ, Lee JM, Bae MH, Kim JJ, Paik SW, et al. Identification of factors that influence conscious sedation in gastrointestinal endoscopy. *J Korean Med Sci.* 2004;19:536-40.
- 70 Pena LR, Mardini HE, Nickl NJ. Development of an instrument to assess and predict satisfaction and poor tolerance among patients undergoing endoscopic procedures. *Dig Dis Sci.* 2005;50:1860-71.
- 71 de la Morena Madrigal E, Acosta Cacho G. Sedación en endoscopia digestiva. Edimsa. 2011.
- 72 Mui LM, Teoh AY, Ng EK, Lee YT, Au Yeung AC, Chan YL, et al. Premedication with orally administered midazolam in adults undergoing diagnostic upper endoscopy: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:195-200.
- 73 Kuganeswaran E, Clarkston WK, Cuddy PG, Quiason SG, Pandya PK, Dierenfeldt WT, et al. A double-blind placebo controlled trial of oral midazolam as premedication before flexible sigmoidoscopy. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3215-9.
- 74 Weitz G, Homann N, von Jagow DC, Wellhoner P, Sauer A, Ludwig D. Premedication with orally administered lorazepam in adults undergoing ERCP: a randomized double-blind study. *Gastrointest Endosc.* 2007;66:450-6.
- 75 Zakko SF, Seifert HA, Gross JB. A comparison of midazolam and diazepam for conscious sedation during colonoscopy in a prospective double-blind study. *Gastrointest Endosc.* 1999;49:684-9.
- 76 Horn E, Nesbit SA. Pharmacology and pharmacokinetics of sedatives and analgesics. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2004;14:247-68.
- 77 Vinik HR, Reves JG, Greenblatt DJ, Abernethy DR, Smith LR. The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. *Anesthesiology.* 1983;59:390-4.
- 78 Snyder SH, Enna SJ. The role of central glycine receptors in the pharmacologic actions of benzodiazepines. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1975:81-91.
- 79 Yi SY, Shin JE. Midazolam for patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy: a prospective, single-blind and randomized study to determine the appropriate amount and time of initiation of endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:1873-9.

- 80 Saruc M, Sertdemir A, Turkel N, Tuzcuoglu I, Ozden N, Yuceyar H. Midazolam-induced sedation for upper gastrointestinal endoscopy: assessment of endoscopist and patient satisfaction. *Gastroenterol Nurs*. 2003;26:164-7.
- 81 Bonta PI, Kok MF, Bergman JJ, Van den Brink GR, Lemkes JS, Tytgat GN, et al. Conscious sedation for EUS of the esophagus and stomach: a double-blind, randomized, controlled trial comparing midazolam with placebo. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:842-7.
- 82 Rodriguez-Gonzalez FJ, Naranjo-Rodriguez A, Mata-Tapia I, Chicano-Gallardo M, Puente-Gutierrez JJ, Lopez-Vallejos P, et al. ERCP in patients 90 years of age and older. *Gastrointest Endosc*. 2003;58:220-5.
- 83 Litman RS. Conscious sedation with remifentanyl during painful medical procedures. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19:468-71.
- 84 Pecaro BC, Houting T. Diprivan (ICI 35868, 2, 6, di-isopropylphenol), a new intravenous anesthetic. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985;60:586-8.
- 85 Training guideline for use of propofol in gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:167-72.
- 86 Vanlersberghe C, Camu F. Propofol. *Handb Exp Pharmacol*. 2008:227-52.
- 87 Steinbacher DM. Propofol: a sedative-hypnotic anesthetic agent for use in ambulatory procedures. *Anesth Prog*. 2001;48:66-71.
- 88 Bryson HM, Fulton BR, Faulds D. Propofol. An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs*. 1995;50:513-59.
- 89 Amoros A, Aparicio JR, Garmendia M, Casellas JA, Martinez J, Jover R. Deep sedation with propofol does not precipitate hepatic encephalopathy during elective upper endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2009;70:262-8.
- 90 Morcos WE, Payne JP. The induction of anaesthesia with propofol ('Diprivan') compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J*. 1985;61 Suppl 3:62-3.
- 91 Kikuchi T, Wang Y, Sato K, Okumura F. In vivo effects of propofol on acetylcholine release from the frontal cortex, hippocampus and striatum studied by intracerebral microdialysis in freely moving rats. *Br J Anaesth*. 1998;80:644-8.
- 92 Sanna E, Motzo C, Usala M, Serra M, Dazzi L, Maciocco E, et al. Characterization of the electrophysiological and pharmacological effects of 4-

iodo-2,6-diisopropylphenol, a propofol analogue devoid of sedative-anaesthetic properties. *Br J Pharmacol.* 1999;126:1444-54.

93 Trapani G, Altomare C, Liso G, Sanna E, Biggio G. Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. *Curr Med Chem.* 2000;7:249-71.

94 Fruen BR, Mickelson JR, Roghair TJ, Litterer LA, Louis CF. Effects of propofol on Ca²⁺ regulation by malignant hyperthermia-susceptible muscle membranes. *Anesthesiology.* 1995;82:1274-82.

95 Marinella MA. Propofol for sedation in the intensive care unit: essentials for the clinician. *Respir Med.* 1997;91:505-10.

96 Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des.* 2004;10:3639-49.

97 Dewitt J, McGreevy K, Sherman S, Imperiale TF. Nurse-administered propofol sedation compared with midazolam and meperidine for EUS: a prospective, randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:499-509.

98 Jung M, Hofmann C, Kiesslich R, Brackertz A. Improved sedation in diagnostic and therapeutic ERCP: propofol is an alternative to midazolam. *Endoscopy.* 2000;32:233-8.

99 Riphaut A, Stergiou N, Wehrmann T. Sedation with propofol for routine ERCP in high-risk octogenarians: a randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1957-63.

100 Meining A, Semmler V, Kassem AM, Sander R, Frankenberger U, Burzin M, et al. The effect of sedation on the quality of upper gastrointestinal endoscopy: an investigator-blinded, randomized study comparing propofol with midazolam. *Endoscopy.* 2007;39:345-9.

101 Singh H, Poluha W, Cheung M, Choptain N, Baron KI, Taback SP. Propofol for sedation during colonoscopy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD006268.

102 Qadeer MA, Vargo JJ, Khandwala F, Lopez R, Zuccaro G. Propofol versus traditional sedative agents for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:1049-56.

103 Vargo JJ, Bramley T, Meyer K, Nightengale B. Practice efficiency and economics: the case for rapid recovery sedation agents for colonoscopy in a screening population. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:591-8.

- 104 Horiuchi A, Nakayama Y, Katsuyama Y, Ohmori S, Ichise Y, Tanaka N. Safety and driving ability following low-dose propofol sedation. *Digestion*. 2008;78:190-4.
- 105 Riphaus A, Gstettenbauer T, Frenz MB, Wehrmann T. Quality of psychomotor recovery after propofol sedation for routine endoscopy: a randomized and controlled study. *Endoscopy*. 2006;38:677-83.
- 106 Horiuchi A, Nakayama Y, Hidaka N, Ichise Y, Kajiyama M, Tanaka N. Low-dose propofol sedation for diagnostic esophagogastroduodenoscopy: results in 10,662 adults. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1650-5.
- 107 Byrne MF, Baillie J. Propofol for conscious sedation? *Gastroenterology*. 2002;123:373-5.
- 108 Vuyk J, Oostwouder CJ, Vletter AA, Burm AG, Bovill JG. Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. *Br J Anaesth*. 2001;86:183-8.
- 109 Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Anesth Analg*. 2008;107:2089.
- 110 Pambianco DJ, Whitten CJ, Moerman A, Struys MM, Martin JF. An assessment of computer-assisted personalized sedation: a sedation delivery system to administer propofol for gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2008;68:542-7.
- 111 Paspatis GA, Manolaraki MM, Vardas E, Theodoropoulou A, Chlouverakis G. Deep sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: intravenous propofol alone versus intravenous propofol with oral midazolam premedication. *Endoscopy*. 2008;40:308-13.
- 112 Ong WC, Santosh D, Lakhtakia S, Reddy DN. A randomized controlled trial on use of propofol alone versus propofol with midazolam, ketamine, and pentazocine "sedato-analgesic cocktail" for sedation during ERCP. *Endoscopy*. 2007;39:807-12.
- 113 Padmanabhan U, Leslie K, Eer AS, Maruff P, Silbert BS. Early cognitive impairment after sedation for colonoscopy: the effect of adding midazolam and/or fentanyl to propofol. *Anesth Analg*. 2009;109:1448-55.

- 114 VanNatta ME, Rex DK. Propofol alone titrated to deep sedation versus propofol in combination with opioids and/or benzodiazepines and titrated to moderate sedation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2209-17.
- 115 Rex DK, Heuss LT, Walker JA, Qi R. Trained registered nurses/endoscopy teams can administer propofol safely for endoscopy. *Gastroenterology*. 2005;129:1384-91.
- 116 Tallis GF, Ryan GM, Lambert SB, Bowden DS, McCaw R, Birch CJ, et al. Evidence of patient-to-patient transmission of hepatitis C virus through contaminated intravenous anaesthetic ampoules. *J Viral Hepat*. 2003;10:234-9.
- 117 Fukada T, Ozaki M. Microbial growth in propofol formulations with disodium edetate and the influence of venous access system dead space. *Anaesthesia*. 2007;62:575-80.
- 118 Stark RD, Binks SM, Dutka VN, O'Connor KM, Arnstein MJ, Glen JB. A review of the safety and tolerance of propofol ('Diprivan'). *Postgrad Med J*. 1985;61 Suppl 3:152-6.
- 119 Hug CC, Jr., McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, et al. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. *Anesth Analg*. 1993;77:S21-9.
- 120 Langley MS, Heel RC. Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs*. 1988;35:334-72.
- 121 Walder B, Tramer MR, Seeck M. Seizure-like phenomena and propofol: a systematic review. *Neurology*. 2002;58:1327-32.
- 122 Fudickar A, Bein B, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19:404-10.
- 123 Ahlen K, Buckley CJ, Goodale DB, Pulsford AH. The 'propofol infusion syndrome': the facts, their interpretation and implications for patient care. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23:990-8.
- 124 Rosen DJ, Nicoara A, Koshy N, Wedderburn RV. Too much of a good thing? Tracing the history of the propofol infusion syndrome. *J Trauma*. 2007;63:443-7.
- 125 Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med*. 2003;29:1417-25.

- 126 Vernooij K, Delhaas T, Cremer OL, Di Diego JM, Oliva A, Timmermans C, et al. Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome. *Heart Rhythm*. 2006;3:131-7.
- 127 Mulcahy HE, Greaves RR, Ballinger A, Patchett SE, Riches A, Fairclough PD, et al. A double-blind randomized trial of low-dose versus high-dose topical anaesthesia in unsedated upper gastrointestinal endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10:975-9.
- 128 Huang HH, Lee MS, Shih YL, Chu HC, Huang TY, Hsieh TY. Modified Mallampati classification as a clinical predictor of peroral esophagogastroduodenoscopy tolerance. *BMC Gastroenterol*. 11:12.
- 129 Conlong P, Rees W. The use of hypnosis in gastroscopy: a comparison with intravenous sedation. *Postgrad Med J*. 1999;75:223-5.
- 130 Ristikankare M, Hartikainen J, Heikkinen M, Julkunen R. Is routine sedation or topical pharyngeal anesthesia beneficial during upper endoscopy? *Gastrointest Endosc*. 2004;60:686-94.
- 131 Heuss LT, Hanhart A, Dell-Kuster S, Zdrnja K, Ortmann M, Beglinger C, et al. Propofol sedation alone or in combination with pharyngeal lidocaine anesthesia for routine upper GI endoscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Gastrointest Endosc*. 74:1207-14.
- 132 Smith JL, Opekun A, Graham DY. Controlled comparison of topical anesthetic agents in flexible upper gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1985;31:255-8.
- 133 Kocamanoglu IS, Sener EB, Ustun E, Tur A. Effects of lidocaine and prednisolone on endoscopic rigid laryngoscopy. *Laryngoscope*. 2006;116:23-7.
- 134 Kuo YW, Yen M, Fetzer S, Lee JD. Reducing the pain of nasogastric tube intubation with nebulized and atomized lidocaine: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage*. 40:613-20.
- 135 Prout BJ, Metreweli C. Pulmonary aspiration after fibre-endoscopy of the upper gastrointestinal tract. *Br Med J*. 1972;4:269-71.
- 136 Soda K, Shimanuki K, Yoshida Y, Seo N, Yamanaka T, Sakurabayashi I, et al. Serum lidocaine and MEGX concentrations after pharyngeal anesthesia for gastroscopy. *Endoscopy*. 1994;26:347-51.

- 137 Patel D, Chopra S, Berman MD. Serious systemic toxicity resulting from use of tetracaine for pharyngeal anesthesia in upper endoscopic procedures. *Dig Dis Sci*. 1989;34:882-4.
- 138 Wolf GL, Mishkin MM, Roux SG, Halpern EF, Gottlieb J, Zimmerman J, et al. Comparison of the rates of adverse drug reactions. Ionic contrast agents, ionic agents combined with steroids, and nonionic agents. *Invest Radiol*. 1991;26:404-10.
- 139 Moos DD, Cuddeford JD. Methemoglobinemia and benzocaine. *Gastroenterol Nurs*. 2007;30:342-5; quiz 6-7.
- 140 Byrne MF, Mitchell RM, Gerke H, Goller S, Stiffler HL, Golioto M, et al. The need for caution with topical anesthesia during endoscopic procedures, as liberal use may result in methemoglobinemia. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:225-9.
- 141 Robinson P. Benzocaine-induced methemoglobinemia. *Nursing*. 2003;33:88.
- 142 Lunenfeld E, Kane GC. Methemoglobinemia: sudden dyspnea and oxyhemoglobin desaturation after esophagoduodenoscopy. *Respir Care*. 2004;49:940-2.
- 143 Abdallah HY, Shah SA. Methemoglobinemia induced by topical benzocaine: a warning for the endoscopist. *Endoscopy*. 2002;34:730-4.
- 144 Gray TA, Hawkins S. A PACU crisis: a case study on the development and management of methemoglobinemia. *J Perianesth Nurs*. 2004;19:242-53.
- 145 Bayard M, Farrow J, Tudiver F. Acute methemoglobinemia after endoscopy. *J Am Board Fam Pract*. 2004;17:227-9.
- 146 Maimo G, Redick E. Recognizing and treating methemoglobinemia: a rare but dangerous complication of topical anesthetic or nitrate overdose. *Dimens Crit Care Nurs*. 2004;23:116-8.
- 147 Gilger MA, Spearman RS, Dietrich CL, Spearman G, Wilsey MJ, Jr., Zayat MN. Safety and effectiveness of ketamine as a sedative agent for pediatric GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2004;59:659-63.
- 148 Law AK, Ng DK, Chan KK. Use of intramuscular ketamine for endoscopy sedation in children. *Pediatr Int*. 2003;45:180-5.

- 149 Kirberg A, Sagredo R, Montalva G, Flores E. Ketamine for pediatric endoscopic procedures and as a sedation complement for adult patients. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:501-2.
- 150 Varadarajulu S, Eloubeidi MA, Tamhane A, Wilcox CM. Prospective randomized trial evaluating ketamine for advanced endoscopic procedures in difficult to sedate patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:987-97.
- 151 Cohen LB. Clinical trial: a dose-response study of fospropofol disodium for moderate sedation during colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:597-608.
- 152 Wille RT, Barnett JL, Chey WD, Scheiman JM, Elta GH. Routine droperidol pre-medication improves sedation for ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2000;52:362-6.
- 153 Cohen J, Haber GB, Dorais JA, Scheider DM, Kandel GP, Kortan PP, et al. A randomized, double-blind study of the use of droperidol for conscious sedation during therapeutic endoscopy in difficult to sedate patients. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:546-51.
- 154 Yimcharoen P, Fogel EL, Kovacs RJ, Rosenfeld SH, McHenry L, Watkins JL, et al. Droperidol, when used for sedation during ERCP, may prolong the QT interval. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:979-85.
- 155 Thompson AM, Wright DJ, Murray W, Ritchie GL, Burton HD, Stonebridge PA. Analysis of 153 deaths after upper gastrointestinal endoscopy: room for improvement? *Surg Endosc.* 2004;18:22-5.
- 156 Arrowsmith JB, Gerstman BB, Fleischer DE, Benjamin SB. Results from the American Society for Gastrointestinal Endoscopy/U.S. Food and Drug Administration collaborative study on complication rates and drug use during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 1991;37:421-7.
- 157 Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: a report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Preoperative Fasting. *Anesthesiology.* 1999;90:896-905.
- 158 Leslie K, Tay T, Neo E. Intravenous fluid to prevent hypotension in patients undergoing elective colonoscopy. *Anaesth Intensive Care.* 2006;34:316-21.

- 159 Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth.* 1995;7:89-91.
- 160 Chung F, Chan VW, Ong D. A post-anesthetic discharge scoring system for home readiness after ambulatory surgery. *J Clin Anesth.* 1995;7:500-6.
- 161 Amornyotin S, Chalayonnavin W, Kongphlay S. Recovery pattern and home-readiness after ambulatory gastrointestinal endoscopy. *J Med Assoc Thai.* 2007;90:2352-8.
- 162 Willey J, Vargo JJ, Connor JT, Dumot JA, Conwell DL, Zuccaro G. Quantitative assessment of psychomotor recovery after sedation and analgesia for outpatient EGD. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:810-6.
- 163 Netter FH. *Atlas de Anatomía Humana.* Elsevier. 2007.
- 164 Appropriate use of gastrointestinal endoscopy. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2000;52:831-7.
- 165 Zuckerman GR. An ounce of prevention. Toward preventing gastrointestinal endoscopic complications. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1996;6:265-75.
- 166 Morse JW, Fowler SA, Morse AL. Endoscopist-administered propofol: a retrospective safety study. *Can J Gastroenterol.* 2008;22:617-20.